

▶ Michał Kurek¹, Tomasz Nikodemski², Andrzej Gorzka³, Elżbieta Matusz³

¹Zakład Alergologii Klinicznej Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

²Oddział Anestezjologii, Reanimacji i Intensywnej Terapii z Pododdziałem Ostrych Zatruc, Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny nr 2 Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

³Szpital Wielospecjalistyczny MEDICAM w Gryficach

Zdarzenia niepożądane w anestezjologii. Dlaczego nie rozpoznajemy anafilaksji?

Adverse events in anesthesia. Why we do not recognize anaphylaxis?

STRESZCZENIE

Przyjmuje się, że zapadalność na anafilaksję w czasie znieczulenia ogólnego mieści się w przedziale 0,01–0,02%. Anafilaksja może być przejawem alergii, zazwyczaj IgE-zależnej, lub nadwrażliwości niealergiczej. Mogą ją wyzwać różne grupy leków lub substancji. Są to przede wszystkim: środki zwiotczające mięśnie obwodowe (NMBAs), anestetyki dożylnie, antybiotyki, opioidy dożylnie, niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), anestetyki miejscowe (LA), substytuty osocza, lateks, środki odkażające skórę oraz inne czynniki związane ze znieczuleniem. Anafilaksje związane z NMBAs mogą być przejawem alergii IgE-zależnej na czwartorzędowy jon amoniowy – QAI (quaternary ammonium ion) przez co wcześniejsze uczulenia wydają się czynnikiem ryzyka. Czynnikiem ryzyka są: anafilaksja w czasie poprzedniego znieczulenia, alergia IgE-zależna na penicylinę, cefalosporynę i lateks, nadwrażliwość na NLPZ oraz mastocytoza. Anestezjolog, który rozpoznał anafilaksję i zakończył resuscytację, powinien zabezpieczyć próbki krwi w celu oznaczenia stężeń tryptazy. Powinien też opisać objawy, odnotowując dokładnie czas podawania kolejnych leków. Do alergologa należy: identyfikacja czynnika wywołującego, określenie mechanizmu nadwrażliwości i wskazanie bezpiecznych leków zastępczych. Informację o zagrożeniu anafilaksją należy przekazać pacjentowi i jego lekarzowi rodzinnemu. Należy ją też umieścić w szpitalnym systemie informacyjnym, ogólnej bazie danych i rejestrze przypadków anafilaksji. Jest to zgodne z wytycznymi EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), SSAI (Scandinavian Society of Anaesthesiology), AAGBI (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) i BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) [1–5].

Słowa kluczowe: znieczulenie, anafilaksja, czynnik wywołujący, rozpoznanie, prewencja

SUMMARY

The incidence of anaphylaxis during general anesthesia is estimated between 0,01% and 0,02%. Anaphylactic reactions might be due to allergic, mainly IgE-mediated, and non-allergic mechanisms of hypersensitivity. The potential cause involves a range of drug classes or substances including neuromuscular blocking agents (NMBAs), intravenous anesthetics, antibiotics, opioid analgesics, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), local anaesthetics (LA), plasma substitutes, latex, skin antiseptics and other agents used during general anaesthesia. About 1/3 of cases are due to IgE-mediated allergy to NMBAs and previous sensitizations to the quaternary ammonium ion (QAI) seems to be the risk factor. An episode of anaphylaxis during a previous anaesthesia, IgE-mediated allergy to penicillin, cephalosporin and latex, hypersensitivity to NSAIDs, as well mastocytosis is risk factors. If anaphylaxis is suspected during anaesthesia and resuscitation is completed, it is the anaesthetist's responsibility to

Adres do korespondencji:
prof. dr hab. n. med. Michał
Kurek
e-mail: allergy@pum.edu.pl

Artykuł jest częścią
monografii pt. „Czy alergia
jest chorobą jak każda inna?”
pod redakcją prof. Michała
Kurka, wydanej przez
Wydawnictwo Pomorskiego
Uniwersytetu Medycznego.

take blood samples for tryptase level measurements, to write a detailed description of the symptoms in time relation to all drugs which were applied. Allergist role is to identify the eliciting agent, to determine the mechanism of hypersensitivity and to indicate drugs, as the alternative. Information about the risk of anaphylaxis should be available for the patients, the general practitioner, hospital informative system, as well the overall database and anaphylaxis-register. This is consistent with the guidelines of the EAACI (European Academy of Allergy and Clinical Immunology), SSAI (Scandinavian Society of Anaesthesiology), AAGBI (Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland) and BSACI (British Society for Allergy and Clinical Immunology) [1–5].

Key words: anaesthesia, anaphylaxis, eliciting agents, diagnostics, prevention

1. Podstawowe pojęcia

Brak ogólnie przyjętej definicji anafilaksji sprawia, że nie dysponujemy jednoznacznymi kryteriami jej rozpoznawania i oceny objawów. Utrudnia to badania epidemiologiczne i opracowanie jednolitych zasad leczenia. Problemem są reakcje natychmiastowe o łagodnym nasileniu, które nierzadko poprzedzają rozpoznanie anafilaksji [6]. Nie spełniają one kryterium obowiązującej definicji, zgodnie z którą anafilaksja jest „ostrą, uogólnioną i potencjalnie śmiertelną reakcją nadwrażliwości, której towarzyszą odpowiednio nasilone ciężkie objawy” (tab. 1) [7–9].

Tabela 1. Definicje anafilaksji zalecane przez EAACI, WAO oraz AAAAI [7–9]
Table 1. Definition of anaphylaxis recommended by EAACI, WAO and AAAAI [7–9]

Organizacja	Zalecana definicja
EAACI ¹	Ciężka zagrażająca życiu uogólniona lub systemowa reakcja nadwrażliwości (nie zawsze z obniżeniem ciśnienia tętniczego i obturacją oskrzeli)
WAO	Ciężka zagrażająca życiu uogólniona lub systemowa reakcja nadwrażliwości
AAAAI	Ciężka, szybko rozwijająca się, potencjalnie śmiertelna reakcja alergiczna

¹W dokumencie EAACI uwzględniono wytyczne: SFAR (Société Française d'Anesthésie et de Réanimation), SFA (Société Française d'Allergologie) i ENDA (European Network for Drug Allergy).

Nie do końca określono też zależność między anafilaksją i alergią. Tradycyjnie anafilaksja postrzegana jest jako skrajnie wyrażony przejaw alergii IgE-zależnej (typ I reakcji) lub IgE-niezależnej (typ II i III reakcji alergicznych Gella i Coombsa). Dzięki temu anafilaksje po przetoczeniu krwi, czy podaniu dekstranu, spełniają kryterium reakcji alergicznych. Nie rozwiązuje to problemu reakcji nadwrażliwości niealergiczej, których objawy nie odbiegają od klasycznej symptomatologii anafilaksji. Amerykańska Akademia Alergii, Astmy i Immunologii – AAAAI (American Academy of Allergy, Asthma & Immunology) zaleca w takich przypadkach posługiwanie się określeniem „reakcja anafilaktoidalna” [7]. Natomiast EAACI i Światowa Organizacja Alergii – WAO stoją na stanowisku, że anafilaksja jest przejawem nadwrażliwości nie tylko alergicznej, ale także niealergiczej [8, 9]. Oznacza to, że rozpoznając anafilaksję, nie należy przesądzać o jej alergicznej patogenezie, lecz przede wszystkim dążyć do identyfikacji czynnika wywołującego i rozpoznania nadwrażliwości. Określeniu mechanizmu nadwrażliwości służą inne pojęcia, takie jak: anafilaksja alergiczna

IgE-zależna, anafilaksja alergiczna IgE-niezależna i anafilaksja niealergiczna. W praktyce pierwsze rozpoznanie anafilaksji jest zawsze rozpoznaniem klinicznym. Występuje ono wtedy, kiedy objawy kojarzone z nadwrażliwością pojawiają się nagle, szybko narastają i dotyczą co najmniej dwóch układów narządów. We wszystkich systemach oceny objawów odpowiada to reakcjom o co najmniej umiarkowanym (II°) przebiegu. W tym opracowaniu posługujemy się terminologią zalecaną przez EAACI i WAO oraz systemem oceny objawów anafilaksji w czasie znieczulenia, proponowanym przez SSAI (tab. 2) [3, 8, 9].

Tabela 2. Stopień nasilenia objawów anafilaksji w czasie znieczulenia proponowany przez SSAI
Table 2. The severity of symptoms of anaphylaxis during anesthesia proposed by SSAI

Stopień nasilenia I–V°	Objawy
I°	Uogólnione ze strony skóry i śluzówek: rumień, pokrzywka, możliwy obrzęk naczynioruchowy
II°	Wielonarządowe i umiarkowane objawy ze strony skóry i śluzówek z zaznaczającym się obniżeniem ciśnienia tętniczego i tachykardią oraz objawami nadreaktywności oskrzeli (kaszel, zaburzenia wentylacji)
III°	Wielonarządowe i nasilone w stopniu zagrażającym życiu objawy, takie jak: zapaść, tachykardia lub bradykardia, zaburzenia rytmu serca, obturacja oskrzeli, wymagające odpowiedniej terapii. Objawy skórne mogą nie występować lub pojawić się po podwyższeniu ciśnienia tętniczego
IV°	Niewydolność serca i krążenia. Zatrzymanie oddechu
V°	Zejsście śmiertelne po nieskutecznej reanimacji

Rozpoznanie pierwszego epizodu anafilaksji jest zawsze rozpoznaniem klinicznym. Przemawiają za nim: niespodziewane pojawienie się zespołu określonych objawów, które są odpowiednio nasilone, dotyczą narządów co najmniej dwóch układów i szybko narastają.

2. Czynniki wywołujące

Z badań przeprowadzonych w latach 90. w Australii i we Francji wynika, że anafilaksja jest powikłaniem od 0,01 do 0,02% (1/10 000–1/20 000) znieczuleń ogólnych [10–14]. Anafilaksja kojarzy się częściej (od 1/1650 do 1/6500) ze stosowaniem środków

zwiotczających mięśnie obwodowe – NMBAs (ang. neuromuscular blocking agents) [15–16]. Potwierdza to analiza zdarzeń niepożądanych towarzyszących 83 844 znieczuleniom, spośród których około 40 000 prowadzono z użyciem NMBAs. Anafilaksje o ciężkim lub fatalnym przebiegu odnotowano tylko w tej grupie pacjentów (14/40 000) [17] (tab. 3) [11–13].

Tabela 3. Czynniki wyzwalające anafilaksję według badań prowadzonych we Francji w latach 1990–2002. Określono go w: 52% (1990–1991); 66% (1999–2000) i 69% (2001–2002) przypadków. Anafilaksję wyzwalają najczęściej: NMBAs (zwłaszcza suksametonium, rokuronium i wekuronium), lateks oraz antybiotyki [5]

Table 3. The factors triggering anaphylaxis by studies conducted in France in 1990–2002. Described it in 52% (1990–1991); 66% (1999–2000) and 69% (2001–2002) cases. Most were these: NMBAs (particularly suxamethonium, vecuronium and rocuronium), latex and antibiotics [5]

Czynniki anafilaksji	Okres badań					
	1990–1991		1999–2000		2001–2002	
	n	(%)	n	(%)	n	(%)
NMBAs	578	70,0	303	58,2	270	55,0
Lateks	104	12,6	87	16,7	110	22,3
Antybiotyki	21	2,6	79	15,1	72	14,7
Inne	122	14,8	52	10,0	8	38,0
Razem	825	100	521	100	491	100

Ze współczesnej analizy piśmiennictwa wynika, że są nimi najczęściej NMBAs (63%), lateks (14%), inne anestetyki dożylnie (7%), antybiotyki (6%), preparaty i substytuty osocza (3%) oraz opioidy (2%) (tab. 4) [2].

Tabela 4. Leki anestezjologiczne stosowane w trakcie znieczulenia ogólnego mogące wywoływać anafilaksję [5]
Table 4. Anesthetic drugs used during anesthesia that can cause anaphylaxis [5]

Grupy leków	Nazwy preparatów
Środki zwiotczające mięśnie obwodowe – NMBAs	Niedepolaryzujące: <i>atracurium, cis-atracurium, miwakurium, rokuronium, wekuronium, pankuronium</i> Depolaryzujące – <i>suksametonium</i>
Anestetyki dożylnie	<i>Tiopental, propofol, etomidat, ketamina, midazolam</i>
Opiaty	<i>Fentanyl, alfentanyl, remifentanyl, morfina, petydyna</i>

Anafilaksję mogą wyzwalać też inne czynniki, takie jak: niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ), chlorheksydyna, protamina, heparyny, środki kontrastowe i barwniki diagnostyczne [1, 2]. Reakcje anafilaktyczne na preparaty krwi, osocza, surowice, dekstran i inne środki krwiozastępcze opisywane są rzadko. Problemem są raczej reakcje na aprotyninę i stosowany w kardiochirurgii siarczan protaminy, których pierwotną przyczyną wydają się uczulenia na protaminę znajdującą się w preparatach insuliny.

Za alergiczny mechanizm nadwrażliwości odpowiadać mogą zarówno swoiste przeciwciała IgE, jak też aktywujące układ dopełniacza kompleksy przeciwciał IgG z aprotyniną [6]. Środki anestezjologiczne podawane drogą wziewną nie wywołują anafilaksji. Wbrew obiegowej opinii, reakcje niepożądane na środki do znieczulenia miejscowego – LA (ang. local anaesthetics) z reguły nie są przejawem alergii IgE-zależnej, a ich objawy rzadko nawiązują do klasycznej symptomatologii nadwrażliwości natychmiastowej [2, 5]. Reakcje anafilaktyczne na fentanyl i neostygmienę opisywane są sporadycznie [1–5]. Należy liczyć się z możliwością wywołania anafilaksji przez preparaty leków powszechnie stosowanych w leczeniu jej objawów. Dotyczy to reakcji wywoływanych przez siarczyny konserwujące preparaty epinefryny¹. Opisano też przypadki anafilaksji wywołanej przez glikokortykosteroidy i substancje dodatkowe w ich preparatach [18–21].

Anafilaksję w czasie znieczulenia wyzwalają najczęściej NMBAs, lateks i antybiotyki.

2.1. Anafilaksje alergiczne i niealergiczne

Przyjmuje się, że 60–70% przypadków anafilaksji w czasie znieczulenia jest przejawem alergii IgE-zależnej na NMBAs, lateks oraz antybiotyki, zwłaszcza penicyliny i cefalosporyny. Anafilaksje wywoływane przez NMBAs kojarzone są przede wszystkim z suksametoniem i rokuroniem [10–13]. Wiadomo jednak, że inne środki tego typu wywołują także uczulenia i anafilaksje IgE-zależne. Wiąże się to z występowaniem dwóch czwartorzędowych jonów amoniowych – QAIs (ang. quarternary ammonium ions), lub pojedynczym QAI i neutralnym ugrupowaniem azotowym, w strukturze ich cząsteczek. Uczulenia IgE-zależne na QAI mogą wywoływać objawy alergii. Jest to możliwe, ponieważ opisane wyżej struktury wiążą równocześnie dwie cząstki swoistych przeciwciał IgE na powierzchni komórek tucznych lub bazofilów, co oznacza ich aktywację. W chwili obecnej nie potrafimy odróżnić od siebie przeciwciał IgE rozpoznających poszczególne NMBAs. Swoiste uczulenia na środki tej grupy są jednak możliwe, ponieważ ich cząsteczki wykazują różnice struktury przestrzennej [1]. Obserwacje kliniczne i wyniki testów skórnych wskazują, że możliwe są zarówno uczulenia na pojedyncze NMBA, jak też uczulenia i reakcje krzyżowe. Dotyczą one zazwyczaj NMBAs należących do tej samej grupy [5]. Szczególna nadwrażliwość niektórych pacjentów może mieć także charakter niealergicznego. Niektóre NMBAs wykazują wybitną zdolność uwalniania histaminy, co może mieć znaczenie kliniczne także u pacjentów niereagujących objawami anafilaksji. Wykazano, że efektem dożylnego podania atrakurium lub miwakurium jest wzrost stężenia histaminy w surowicy o ponad 200% i obniżenie ciśnienia tętniczego rzędu 20%. Inne NMBAs podane dożylnie, takie jak pankuronium i wekuronium, nie wpływają znacząco na stężenie histaminy w surowicy [5, 22]. Wiadomo jednak, że nadmierna skłonność do uwalniania histaminy może być cechą indywidualną. Dlatego anafilaksja może być przejawem nadwrażliwości niealergicznego na NMBA lub inną substancję aktywującą bazofile i komórki tuczne. Skrajnym tego przykładem są pacjenci z mastocytozą, u których nie należy stosować środków i leków mogących uwalniać histaminę (tab. 5) [23].

¹ Także w preparatach środków znieczulenia przewodowego zawierających epinefrynę.

Tabela 5. Leki stosowane podczas znieczulenia mogące uwalniać histaminę, zwłaszcza u pacjentów z mastocytozą lub nadmierną skłonnością do jej zwiększonego uwalniania pod wpływem różnych bodźców; opierając się na [23] i w nawiązaniu do [24]
Table 5. Drugs used during anesthesia, which can release histamine, especially in patients with mastocytosis or excessive tendency to its increased release under the influence of different agents, based on the basis of [23] and referring to [24]

Ryzyko	Grupy leków				
	przeciwbólowe	nasenne	NMBA	LA	wziewne
Podwyższone	Morfina NLPZ ¹	Tiopental	Suksametonium, atrakurium ² , miwakurium, rokuronium	Lidokaina, bupiwakaina	Nie dotyczy
Małe	Fentanyl, sufentanyl, remifentanyl, paracetamol	Midazolam, propofol, etomidat, ketamina	Cis-atrakurium pankuronium	Ropiwakaina	Desfluran, sewofluran

¹Jeżeli nie były wcześniej stosowane.
²Uzupelniono o atrakurium ze względu na udokumentowany efekt uwalniania histaminy.

Opisany wyżej mechanizm może mieć znaczenie nie tylko u chorych na mastocytozę. Odpowiada to koncepcji zespołu aktywacji mastocytów – MCAS (ang. mast cell activation syndrome) [24]. Znany mechanizm nadwrażliwości niealergiczej na NLPZ wiąże się z osobniczym defektem hamowania cyklooksygenazy (patrz dalej). Mechanizm IgE-zależny udokumentowano w przypadkach anafilaksji wywołanych przez chlorheksydynę, tiopental, pochodne pirazolonu i jodowe środki kontrastowe [21, 25–27].

Traktując anafilaksję jako przejaw nadwrażliwości, nietrudno zauważyć, że ten sam czynnik może wywoływać kolejne reakcje anafilaktyczne o łagodnym i ciężkim nasileniu objawów.

2.2. Czynniki ryzyka

Epizod anafilaksji w czasie poprzedniego znieczulenia traktowany jest jako czynnik ryzyka anafilaksji w czasie następnego znieczulenia. Nie jest to jednak regułą, jeżeli czynnikiem wyzwalającym są NMBA. Często okazuje się, że NMBA, który wywołał anafilaksję był tolerowany w czasie poprzedniego znieczulenia. Zdarza się także, że pierwsze podanie NMBA wywołuje anafilaksję. Wynika to prawdopodobnie z opisanych niżej uczuleń IgE-zależnych na QAI, których źródłem są nie tylko NMBA. Nie dysponujemy możliwością wykrywania takich uczuleń u wszystkich pacjentów przygotowywanych do znieczulenia. Wynika to z wysokiego odsetka uczuleń na QAI w ogólnej populacji [5]. Lepiej określonymi czynnikami ryzyka są: alergia IgE-zależna na lateks, penicylinę lub cefalosporynę, nadwrażliwość na NLPZ oraz mastocytoza. Należy liczyć się z możliwością anafilaktycznych reakcji krzyżowych na: NMBA, penicyliny, cefalosporyny i NLPZ. Oznacza to, że anafilaksję może wywołać także podanie innego leku należącego do tej samej grupy [6, 28].

2.2.1. Atopia

Choroba atopowa, zwłaszcza atopowe zapalenie skóry, sprzyja uczuleniom i alergii IgE-zależnej na lateks. Czynnikiem predysponującym jest szczególna ekspozycja na lateks. Dotyczy to pracowników służby zdrowia i osób wielokrotnie operowanych, zwłaszcza z powodu wad wrodzonych kręgosłupa i układu moczowo-płciowego. Atopia nie jest natomiast czynnikiem ryzyka

alergii IgE-zależnej na NMBA i antybiotyki. Warto pamiętać, że przewlekła astma oskrzelowa predysponuje do anafilaksji o szczególnie ciężkim przebiegu [6].

2.2.2. Uczulenia IgE-zależne na substancje zawierające czwartorzędowe jony amoniowe

Przyjmuje się, że większość anafilaktycznych reakcji na NMBA wiąże się z wcześniejszym uczuleniem IgE-zależnym na QAI. Ich źródłem są nie tylko NMBA oraz morfina i jej pochodne, ale także środki pielęgnacji skóry i włosów, pasty do zębów, środki czystości i chlorek benzalkonium [29, 30]. Poszukując wśród tych substancji czynnika mogącego mieć szczególne znaczenie, zwrócono uwagę na folkodynę, która jest pochodną morfiny. Zauważono bowiem, że tam gdzie folkodyna spożywana jest powszechnie w syropach przeciwkaszlowych (Norwegia, Francja, Wielka Brytania) reakcje anafilaktyczne na NMBA rozpoznawane są częściej [31]. Reakcje takie zdarzają się jednak także w krajach, w których folkodyna nie jest stosowana (Dania, Szwecja, Stany Zjednoczone) [32]. Równocześnie wiadomo, że reakcje anafilaktyczne na folkodynę rozpoznawane są wyjątkowo rzadko we wszystkich wymienionych krajach. Trudno więc traktować spożywanie folkodyny jako czynnik ryzyka anafilaksji wywołanej przez NMBA [29, 33].

2.2.3. Uczulenia, alergia i reakcje krzyżowe na antybiotyki

Przyjmuje się, że antybiotyki wywołują około 15% anafilaksji w czasie znieczulenia, przy czym za około 2/3 przypadków odpowiadają penicyliny i cefalosporyny [4, 5]. Ocenę ryzyka związanego z podaniem penicyliny lub cefalosporyny utrudnia niska jakość rozpoznania alergii na penicylinę stawianych na podstawie wywiadu. Rozpoznanie takie rzadko są potwierdzone wynikami testów wykazujących uczulenie IgE-zależne². W przypadku udokumentowanej alergii IgE-zależnej na penicylinę lub cefalosporynę należy liczyć się z możliwością anafilaktycznej reakcji krzyżowej na inny antybiotyk z tej samej grupy podany w czasie znieczulenia. Pacjenci z alergią IgE-zależną na penicyliny zazwyczaj tolerują cefalosporyny. Możliwe uczulenia i alergiczne reakcje krzyżowe dotyczą zazwyczaj cefalosporyn I generacji i cefamandolu [4].

2.2.4. Nadwrażliwość i reakcje krzyżowe na niesteroidowe leki przeciwzapalne

Niesteroidowy lek przeciwzapalny podany w okresie premedykacji, jak też dożylnie lub doodbytniczo w czasie znieczulenia, może wywołać anafilaksję. Przyjmuje się, że wybiórcza nadwrażliwość na pojedynczy lek lub ich grupę (np. pirazolony) może być przejawem alergii IgE-zależnej. Zazwyczaj nadwrażliwość ma charakter niealergicznego i jest przejawem osobniczego defektu cyklooksygenazy. Dlatego anafilaksję wywołać może każdy inny NLPZ będący preferencyjnym inhibitorem cyklooksygenazy-1 (COX-1) [28, 33]. Dlatego, uzyskując od pacjenta informację o epizodach ostrej pokrzywki, obrzęku, obturacji oskrzeli lub epizodach anafilaksji wywołanych w przeszłości przez powszechnie stosowany kwas acetylosalicylowy, należy oczekiwać, że inny NLPZ (np. ketoprofen lub metamizol) podany w czasie znieczulenia, wywoła podobną reakcję (tab. 6) [28].

Tabela 6. Warianty kliniczne nadwrażliwości na NLPZ. Zmodyfikowano, uwzględniając terminologię EAACI i WAO [8, 9, 29, 33]
Table 6. Variants of clinical hypersensitivity to NSAIDs. Taking into account the EAACI and WAO terminology [8, 9, 29, 33]

Typ	Warianty kliniczne reakcji na NLPZ	Reakcje krzyżowe na inne NLPZ	Mechanizm
1	Zaostrzenie przewlekłej astmy/nieżytu nosa – reakcje krzyżowe	Tak	COX-1
2	Zaostrzenie przewlekłej pokrzywki – reakcje krzyżowe	Tak	COX-1
3	Epizody ostrej pokrzywki/obrzęku – reakcje krzyżowe	Tak	COX-1
4	Reakcje mieszane/niesklasyfikowane – reakcje na pojedynczy lek/krzyżowe	Tak/nie	COX-1?
5	Epizody ostrej pokrzywki/obrzęku – reakcje na pojedynczy lek	Nie	IgE?
6	Epizody anafilaksji ¹ – reakcje na pojedynczy lek	Nie	IgE?

¹ Reakcje anafilaktyczne mogą być przejawem nadwrażliwości krzyżowej na różne NLPZ hamujące COX-1.

3. Zadania anestezjologa – rozpoznanie kliniczne i odnotowanie zdarzeń i zależności czasowych

Dla anestezjologa anafilaksja jest zdarzeniem niepożądanym, które może wystąpić w czasie znieczulenia. Anafilaksja jest zdarzeniem jednorazowym, co wyklucza traktowanie jej jako zespołu objawów wywołanych reakcją na określony czynnik. Dlatego rozpoznanie anafilaksji w czasie znieczulenia ma charakter wyłącznie kliniczny. Anestezjolog może jednak opisać poszczególne zdarzenia, takie jak: podawanie określonego leku i pojawianie się niepokojących objawów, jak też odnotować zależności czasowe między takimi zdarzeniami. Umożliwia to sporządzenie listy substancji podejrzanych o wywołanie anafilaksji.

Istnieją co najmniej dwa czynniki utrudniające rozpoznanie anafilaksji w czasie znieczulenia. Pierwszym z nich jest brak objawów subiektywnych, takich jak: świąd, poczucie ucisku w gardle, duszność, nudności, kurczowe bóle brzucha i lęk. Skóra pacjenta jest zazwyczaj zakryta, przez co łatwo przeoczyć pokrzywkę. Drugim czynnikiem jest ciągle monitorowanie pacjenta, które sprawia, że inne objawy rozpoznawane są niezwłocznie. Nie znaczy to jednak, że są kojarzone z anafilaksją. Spadki ciśnienia tętniczego, zaburzenia czynności serca, problemy z wentylacją wywołują natychmiastową interwencję anestezjologa, która jest zazwyczaj skuteczna. W rezultacie większość łagodnych (I°) i umiarkowanych (II°) anafilaksji nie jest rozpoznawana [5]. Zainteresowanie anestezjologów problemem anafilaksji może prowadzić do gwałtownego wzrostu liczby rozpoznań. Zjawisko takie odnotowano w Wielkiej Brytanii, gdzie anafilaksję wykluczono u 2/3 pacjentów kierowanych do ośrodka alergologicznego zajmującego się weryfikacją rozpoznań. Korzyścią wynikającą z tych doświadczeń są kryteria mające ułatwić odpowiednią kwalifikację pacjentów (tab. 7, 8) [4].

Tabela 7. Objawy anafilaksji alergicznej i niealergicznej nie odbiegają od siebie. Zazwyczaj objawy dotyczą równocześnie wielu narządów. Według Wytycznych AAGBI [4, 12]
Table 7. Symptoms of allergic and non-allergic anaphylaxis do not differ from each other. Typically, the symptoms relate to many organs simultaneously. Based on the AAGBI Guidelines [4, 12]

Objawy	Anafilaksja			
	alergiczna		niealergiczna	
	n = 518	(%)	n = 271	(%)
Sercowo-naczyniowe	387	74,7	92	33,9
Obniżenie ciśnienia tętniczego	90	17,3	50	18,4
Zapaść sercowo-naczyniowa	264	50,8	30	11,1
Bradykardia	7	1,3	2	0,7
Zatrzymanie serca	31	5,9	–	–
Obturacja oskrzeli	207	39,8	52	19,2
Zmiany skórne	374	71,9	254	93,7
Obrzęk naczynioruchowy	64	12,3	71	7,7

¹ Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland.

3.1. Różnicowanie objawów. Oznaczanie stężeń tryptazy w surowicy

Objawy anafilaksji w czasie znieczulenia wymagają różnicowania z zaostrzeniami schorzeń przewlekłych, zwłaszcza astmy i układu sercowo-naczyniowego. Dotyczy to też efektów działania stosowanych leków, odruchów wegetatywnych wywołanych przez intubację i inne bodźce mechaniczne, czy też podania środka znieczulenia przewodowego. Różnicowania mogą też wymagać objawy związane z nagłą utratą krwi, odmą, zatorowością płucną i innymi stanami bezpośredniego zagrożenia życia. Jedynym, powszechnie dostępnym³ testem ułatwiającym różnicowanie objawów anafilaksji, jest oznaczanie stężenia tryptazy w surowicy. Z cytowanych już badań prowadzonych we Francji wynika, że war-

² Wartość predykcji dodatniej testu wynosi około 60%, co znaczy, że 60% osób z dodatnim testem zareaguje pokrzywką/obrzękiem lub innymi objawami anafilaksji na podanie penicyliny lub cefalosporyny.

Tabela 8. Wytyczne postępowania AAGBI [4]¹
Table 8. AAGBI guidelines for conduct [4]¹

Kryteria uzasadniające skierowanie pacjenta do alergologa
Niewyjaśnione zatrzymanie akcji serca w czasie znieczulenia
Niewyjaśnione, nieoczekiwane i wymagające aktywnego leczenia obniżenie ciśnienia tętniczego (np. obniżenie średniego ciśnienia tętniczego o ponad 30 mm Hg)
Niewyjaśniona, nieoczekiwana i niepoddająca się łatwo leczeniu obturacja oskrzeli, która jest nasiloną w stopniu wywołującym znaczące zmniejszenie saturacji krwi tętniczej tlenem
Uogólniony rumień skóry lub wysypka, zazwyczaj pokrzywka
Obrzęk naczynioruchowy
¹ Pacjent z podejrzeniem anafilaksji w czasie znieczulenia, który spełniał co najmniej jedno z wymienionych wyżej kryteriów, powinien trafić do alergologa.

tości predykcji dodatniej i ujemnej tego testu odpowiadały wartościom 93 i 54% [5, 12]. Niska wartość predykcji ujemnej testu oznacza, że nieodbiegające od przyjętej normy stężenie tryptazy nie wyklucza anafilaksji. Dotyczy to zwłaszcza reakcji o łagodnym i umiarkowanym przebiegu, zwłaszcza na środki anestezjologiczne i leki podawane dożylnie. Jest to zrozumiałe, ponieważ pierwszym źródłem uwalniania histaminy są wówczas bazofile krwi obwodowej, które nie uwalniają tryptazy. Przyczyną wyników fałszywie dodatnich bywa uwalnianie tryptazy przez komórki tłuszczne tkanek uszkodzonych przez rozległy uraz lub ostre niedokrwienie [4].

W anafilaksji stężenie tryptazy szybko narasta, po czym stopniowo zmniejsza się i po upływie kilku godzin osiąga wartość stężenia podstawowego. Z czego wynika zalecenie, by stężenie tryptazy oznaczać w próbkach krwi pozyskanych dwukrotnie we wczesnej fazie objawów. Pierwszą należy pobrać z chwilą pojawienia się objawów lub niezwłocznie po zakończeniu resuscytacji. Drugą należy pozyskać przed upływem 2 godzin od chwili pojawienia się objawów. Dodatkowo należy zabezpieczyć próbkę krwi dla potrzeb ewentualnych oznaczeń swoistych przeciwciał IgE – (sIgE) w surowicy. Objętość pobieranej krwi, dobór odpowiednich probówek,

optymalne warunki i możliwy czas ich przechowywania należy uzgodnić z odpowiednim laboratorium. Trzecia próbka krwi służy określeniu stężenia podstawowego, które powinno odpowiadać stężeniu tryptazy w okresie poprzedzającym anafilaksję. Dlatego należy ją pozyskać po upływie 24 godzin od chwili pojawienia się objawów lub później [4]. Znaczący wzrost stężeń w dwóch pierwszych próbkach przemawia za rozpoznaniem anafilaksji także wtedy, kiedy nie przekraczają one wartości referencyjnej stężenia podstawowego 11,4 µg/l (metoda fluoroimmunoenzymatyczna UniCAP®). Utrzymywanie się stężeń tryptazy przekraczających wartość referencyjną nasuwa podejrzenie mastocytozy [3–5].

3.2. Zdarzenia i zależności czasowe

Ocena odstępów czasowych, między ekspozycją pacjenta na kolejne substancje i pojawianiem się niepokojących objawów, ułatwia sporządzenie listy czynników podejrzanych o wywołanie anafilaksji. NMBA, inny anestetyk lub antybiotyk podany dożylnie w fazie indukcji, wywołuje z reguły objawy w czasie najbliższych kilku minut. Z kolei substytuty i preparaty osocza wywołują objawy później, zazwyczaj po 10–15 min infuzji. Na czas pojawienia się pierwszych objawów wpływa też rodzaj ekspozycji. Wiadomo też, że kontakt lateksu z błoną śluzową wywołuje objawy anafilaksji szybciej niż kontakt ze skórą. Lateks przestał być składnikiem masek i sprzętu używanego do intubacji, w związku z czym nie wywołuje objawów we wczesnej fazie znieczulenia. Objawy anafilaksji pojawiają się później i są wywoływane przez kontakt lateksu ze skórą, otrzewną lub błoną śluzową pochwy. Dotyczy to także objawów anafilaksji wywoływanych przez chlorheksydynę stosowaną jako środek odkażający skórę i błony śluzowe układu moczowego. Wiadomo jednak, że niezamierzone wprowadzenie chlorheksydyny do krwiobiegu (np. przy zabezpieczaniu centralnego dostępu żylnego), może wywołać natychmiastową reakcję układu sercowo-naczyniowego (tab. 9, ryc. 1) [5].

Przygotowana przez anestezjologa dokumentacja powinna zawierać:

- ▶ protokół znieczulenia,

Tabela 9. Prawdopodobne czynniki wyzwalające anafilaksję w okresie okołoperacyjnym. Czas, który upłynął od chwili podawania kolejnych leków oraz ekspozycji na lateks i inne substancje może mieć istotne znaczenie dla identyfikacji czynnika wyzwalającego anafilaksję. Według Wytycznych BSACI [5]

Table 9. Likely triggers of perioperative anaphylaxis. The time elapsed since drug administration and subsequent exposure to latex and other substances may be of key significance for the identification of a triggering factor of anaphylaxis. Based on the BSACI Guidelines [5]

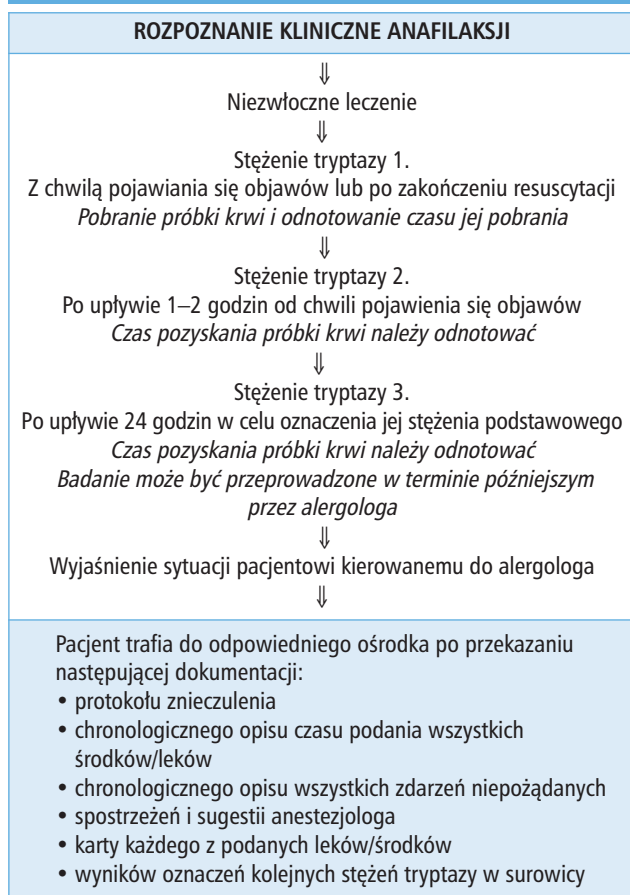
Podczas indukcji	W czasie trwania zabiegu	Pod koniec zabiegu/wybudzanie
NMBAs Inne anestetyki dożylne Opiaty dożylne Antybiotyki dożylne ¹	NLPZ/paracetamol dożylnie Opiaty dożylne Antybiotyki dożylne Środki znieczulenia przewodowego Koloidy zazwyczaj po 15 min Lateks Środki kontrastowe/barwniki Chlorheksydyna Powidon/jodyna	NLPZ doodbytniczo Opiaty dożylne Koloidy Środki odwracające blokadę Lateks
Inny problem anestezjologiczny	Inny problem chirurgiczny	
¹ Jeżeli podane razem ze środkami indukcyjnymi.		

³ Tryptaza jest złożoną kombinacją enzymów, wśród których wyróżniamy uwalnianą stale α-tryptazę i β-tryptazę, której stężenie lepiej odzwierciedla aktywację komórek tłuszcznych w anafilaksji. Oznaczanie β-tryptazy nie jest jednak powszechnie dostępne.

- ▶ listę wszystkich podanych środków/leków z uwzględnieniem czasu ich podania,
- ▶ opis zdarzeń niepożądanych z uwzględnieniem czasu pojawienia się objawów,
- ▶ spostrzeżenia i sugestie dotyczące możliwych zależności przyczynowo-skutkowych,
- ▶ informację producenta określającą skład preparatów podawanych środków i leków,
- ▶ wyniki oznaczeń stężenia tryptazy.

Rycina 1. Wytyczne AAGBI [4]. Zadania dla anestezjologa: rozpoznanie anafilaksji, niezwłoczne leczenie, pozyskanie próbek krwi w celu oznaczenia stężeń tryptazy, opis zdarzeń i zależności czasowych między nimi

Figure 1. AAGBI Guidelines [4]. Tasks for the anaesthetist: the diagnosis of anaphylaxis, immediate treatment, obtaining blood samples to determine concentrations of tryptase, a description of events and timing between them



4. Zadania alergologa – rozpoznanie kliniczne i odnotowanie zdarzeń i zależności czasowych

Dla alergologa pacjent, u którego rozpoznano anafilaksję w czasie znieczulenia, jest przypadkiem anafilaksji idiopatycznej. Jego pierwszym zadaniem jest identyfikacja czynnika, który wywołał anafilaksję. Wymaga to oceny zależności przyczynowo-skutkowych między ekspozycją na poszczególne środki, leki, substancje a pojawianiem się objawów anafilaksji rozpoznanych i opisanych przez anestezjologa. Punktem wyjścia jest przyjęcie hipotezy, zgodnie z którą przeżyta anafilaksja była reakcją nadwrażliwości. Jej potwierdzenie wymaga udokumentowania po-

wtarzalności reakcji na podejrzany NMBA, inny anestetyk dożylny, jak też lek lub inną substancję użytą w czasie znieczulenia. Udokumentowanie powtarzalności reakcji na badaną substancję oznacza identyfikację poszukiwanego czynnika i rozpoznanie nadwrażliwości. Oceniając powtarzalność reakcji, alergolog potrzebuje dodatkowych informacji. Ich źródłem może być wywiad, ocena poszczególnych czynników ryzyka, wyniki prób prowokacji podejrzanyimi substancjami i wyniki testów służących wykrywaniu uczuleń.

Kolejnymi zadaniami alergologa są: określenie mechanizmu nadwrażliwości, wskazanie bezpiecznych leków zastępczych i włączenie się w działania mające chronić pacjenta przed kolejnym epizodem anafilaksji. Niestety, jednoznaczna identyfikacja czynnika wywołującego anafilaksję nie zawsze jest możliwa. Oznacza to, że rola przyczynowa podejrzanego czynnika jest prawdopodobna lub tylko możliwa. Wpływa to niekorzystnie na jakość rozpoznania końcowego. Anestezjolodzy powinni kierować pacjentów z anafilaksją do ośrodków alergologicznych dysponujących odpowiednimi możliwościami i doświadczeniem [1–5].

Nadwrażliwość rozpoznajemy, stwierdzając obiektywnie powtarzalne objawy reakcji na środek anestezjologiczny, lek lub inną substancję w dawce tolerowanej przez osoby reagujące „normalnie”.

4.1. Identyfikacja czynnika wywołującego anafilaksję

Anestezjolog powinien skierować pacjenta do alergologa po upływie 4 do 6 tygodni od wystąpienia anafilaksji. W tym okresie możliwości oceny reaktywności skóry na substancje użyte w czasie znieczulenia są optymalne. Anestezjolog powinien przekazać pełną dokumentację przed pojawieniem się pacjenta na wizycie [5]. Szczegółowy opis zdarzeń i zależności czasowych umożliwia sporządzenie listy czynników podejrzanych o wywołanie anafilaksji. Analizując możliwe zależności przyczynowo-skutkowe, alergolog korzysta z dodatkowych źródeł informacji. Są nimi:

- ▶ wywiad i dokumentacja lekarska określająca czynniki ryzyka (patrz punkt 2.2),
- ▶ wyniki prób prowokacji substancjami podejrzanyimi o wywołanie anafilaksji,
- ▶ wyniki testów skórnych ze wszystkimi użytymi substancjami.

Wskazanie czynnika, który wywołał anafilaksję, jest niekiedy możliwe na podstawie informacji uzyskanych od pacjenta i dostarczonej przez niego dokumentacji lekarskiej. Zdarza się to jednak tylko wtedy, kiedy informację o oczywistym czynniku ryzyka pominięto, przygotowując pacjenta do znieczulenia. Powszechnie stosowaną metodą identyfikacji czynnika podejrzanego o wywoływanie reakcji nadwrażliwości są próby prowokacji. W przypadku pacjentów zagrożonych anafilaksją ich stosowanie wiąże się ze szczególnym ryzykiem. Dlatego nie wykonuje się prowokacji środkami i lekami anestezjologicznymi podawanymi dożylnie. Kierując się indywidualnym bilansem spodziewanych zagrożeń i korzyści, można podjąć próbę prowokacji antybiotykami lub NLPZ. Stosunkowo bezpieczne są prowokacje lateksem, polegające na ekspozycji skóry (np. test

z rękawicą) lub błony śluzowej jamy ustnej (np. test wargowy) na potencjalny alergen. Należy przy tym odróżniać prowokację diagnostyczną od prowokacji mającej potwierdzić tolerancję środka lub leku zastępczego (patrz punkt 4.4) [5]. W sytuacjach, w których trudno wskazać czynnik podejrzany o wywołanie anafilaksji, wykonuje się testy skórne ze wszystkimi substancjami użytymi w czasie znieczulenia. Należy przy tym odróżniać testy z substancjami, o których wiadomo, że uczulają i mogą okazać się alergenem, od testów z substancjami niemającymi takich właściwości. Dodatni wynik testu z taką substancją przemawia jedynie za swoistą nadreaktywnością skóry. Uzasadnia to umieszczenie jej na liście czynników podejrzanych o wywołanie anafilaksji niealergiczej [1–5]. Dokonując doboru stężeń badanych substancji, należy pamiętać, że niektóre środki i leki anestetyczne nieswoiście uwalniają histaminę (patrz punkt 2.1.).

4.2. Wykrywanie uczulenia na czynnik wyzwalający anafilaksję

Osoba uczulona może tolerować uczulającą substancję. Brak wówczas podstaw do rozpoznania alergii. Przykładem są osoby uczulone na jad osy lub penicylinę, które tolerują uządlenia lub leczenie tym antybiotykiem. Istnieją dwie podstawowe metody wykrywania uczuleń IgE-zależnych. Są to testy skórne punktowe – SPT (ang. skin prick test) lub testy śródskórne – IDT (ang. intradermal test) oraz metody laboratoryjne służące oznaczaniu swoistych przeciwciał IgE w surowicy. Dzięki temu, badając substancję użytą w czasie znieczulenia, można uzyskać dowód pośredni lub bezpośredni (sIgE) na obecność uczulających przeciwciał w skórze lub surowicy. Interpretację wyników takich testów u pojedynczego pacjenta ułatwia znajomość ich ogólnej czułości – SE (ang. sensitivity), swoistości – SP (ang. specificity) i predykcji. Dzięki temu można określić spodziewane ryzyko uzyskania wyniku fałszywie ujemnego lub fałszywie dodatniego. Znajomość ogólnej wartości predykcyjnej testu umożliwia ocenę znaczenia jego wyniku dla możliwości rozpoznania alergii. Wiarygodne oceny szacunkowe ogólnej czułości, swoistości i predykcji są dostępne jedynie dla testów z penicylinami (SPT, IDT, sIgE) i lateksem (SPT). Oznacza to, że w przypadku pozostałych substancji mogących uczulać i wywoływać anafilaksje IgE-zależne w czasie znieczulenia oceny takie nie są w pełni wiarygodne lub nie istnieją. Dotyczy to testów z NMBAs (SPT, IDT, sIgE), lateksem (sIgE), tiopentalem i chlorheksydyną (SPT, IDT, sIgE). Wynikają z tego określone zasady interpretacji wyników dla stawianych na ich podstawie rozpoznań uczulenia i alergii.

Testy należy wykonywać tylko z substancjami podejrzanymi o wywołanie anafilaksji w czasie znieczulenia. W sytuacji, w której badaną substancję zidentyfikowano jako czynnik wyzwalający, dodatni wynik testu skórno-laboratoryjnego przemawia za uczuleniem i alergicznym mechanizmem anafilaksji. W sytuacji, w której brak podstaw, by badaną substancję traktować jako czynnik wywołujący objawy, dodatni wynik testu uzasadnia umieszczenie jej na liście substancji podejrzanych. Pojęcia czułość i swoistość stosowane są także w odniesieniu do poszczególnych metod analitycznych. Dzięki temu możliwe jest porównywanie jakości uzyskiwanych wyników. Należy preferować metody zapewniające jak najlepszą czułość i swoistość wyników. Inne techniki wykrywania uczuleń na substancje mogące wywoływać anafilaksję w czasie znieczulenia, takie jak testy aktywacji bazyfilów, nie są powszechnie dostępne lub są przedmiotem badań doświadczalnych [1–5].

4.2.1. Testy skórne

Testy skórne należy wykonywać w okresie 4–6 tygodni od chwili przebytego epizodu anafilaksji. Przyjmuje się, że podejmowanie ich w terminie późniejszym zwiększa odsetek wyników fałszywie ujemnych [1–5]. Ze względów praktycznych testy z: NMBAs, lateksem, penicylinami, cefalosporynami, tiopentalem, chlorheksydyną i substancjami, o których wiadomo, że nie mogą być alergenami, wykonuje się równocześnie (tab. 10).

Tabela 10. Stężenia i rozcieńczenia środków anestetycznych najczęściej wywołujących anafilaksję stosowane podczas testów skórnych według Wytycznych BSACI [5]¹
Table 10. Anesthetic most commonly cause anaphylaxis. Concentration and dilution for skin testing according to BSACI Guidelines [5]¹

Podejrzany czynnik	Stężenie ² mg/ml	Rozcieńczenia ³		Uwalnianie histaminy	Możliwa alergia IgE
		SPT	IDT		
Atrakurium	10	1/1; 1/10	1/1000	+	+
Cis-atrakurium	2	1/1; 1/10	1/100		+
Miwakurium	2	1/1; 1/10	1/200	+	+
Rokuronium	10	1/1; 1/10	1/200	+	+
Pankuronium	2	1/1; 1/10	1/10		+
Wekuronium	4	1/1; 1/10	1/10		+
Suksametonium	50	1/1; 1/10	1/500	+	+
Etomidat	2	1/1	1/10		
Ketamina	10	1/10	1/10		
Propofol	10	1/1	1/10		
Tiopental	25	1/1	1/10		
Midazolam	5	1/1	1/10		
Alfentanyl	0,5	1/1	1/10		
Fentanyl	0,05	1/1	1/10		
Morfina	10	1/10	1/1000	++	
Remifentanyl	0,05	1/1	1/10		
Sufentanyl	0,005	1/1	1/10		
Bupiwakaina	2,5	1/1	1/10		
Lidokaina	10	1/1	1/10		
Mepiwakaina	10	1/1	1/10		
Ropiwakaina	2	1/1	1/10		
Chlorheksydyna	0,5	1/1	1/100		+
Powidon jodowany	100	1/1	1/10		
Błękit patentowy	25	1/1	1/10		
Błękit metylenowy	10	1/1	1/100		

¹W przypadku pozostałych substancji uwzględniono propozycje EAACI [2]. Pominięto testy punktowe z lateksem, penicylinami i cefalosporynami.

²Stężenie początkowe w dostępnych preparatach.

³Rozcieńczenia dla potrzeb testów punktowych i śródskórnych.

Ogólną czułość, swoistość i wartości predykcyjne oszacowano jedynie dla testów skórnych z penicylinami. Osiągają one wartości

rzędu 70% (SE) i 97% (SP) dla testów wykonywanych równocześnie z: determinantą większą, mniejszą, ampicyliną i amoksycyliną. Wymaga to jednak traktowania pojedynczego, dodatniego wyniku testu tak samo, jak dodatnich wyników testu ze wszystkimi penicylinami [34]. Znaczenie praktyczne ma wysoka wartość predykcji dodatniej wyniku testu z penicyliną, która wynosi około 60%. Oznacza to, że 6/10 osób z dodatnim wynikiem testu może zareagować objawami nadwrażliwości na podanie penicyliny [5, 34, 35]. Jeszcze wyższa wartość predykcji ujemnej testu z penicyliną lub cefalosporyną umożliwia typowanie bezpiecznych antybiotyków zastępczych (patrz punkt: 4.3.1.2). Dla porównania testy skórne z NMBAs wykonywane są od niedawna i tylko w niektórych ośrodkach przez co brak wiarygodnych ocen ich ogólnej wartości diagnostycznej. Traktowane są jako czułe i swoiste, za czym przemawiać ma wysoki odsetek wyników dodatnich u osób z przebytą reakcją anafilaktyczną na NMBAs, oraz niski odsetek takich wyników u osób w grupach kontrolnych [1, 2].

Przyjmuje się, że testy śródskórne są bardziej czułe, dlatego służą wykrywaniu uczuleń krzyżowych na NMBAs. Zasady wykonywania SPT i IDT z NMBAs nie są ujednolicone [1–5]. Decydując się na ich wykonywanie, należy kierować się Wytycznymi EAACI lub BSACI [2, 5]. Testy punktowe z lateksem uważane są za czułe. Dlatego wykonuje się je niekiedy predykcyjnie u pacjentów z grup ryzyka alergii na lateks bezpośrednio przed planowanym znieczuleniem [4, 5]. Testy z tiopentalem i chlorheksydyną wykonywane są praktycznie wtedy, kiedy podejrzewa się, że jest to czynnik mogący wywołać anafilaksję [1–5].

4.4.1.1. Przypadki kliniczne

Przypadek 1 (ryc. 2)

Pacjentka lat 26 w czasie znieczulenia przeżyła „wstrząs uczuleniowy” (informacja od pielęgniarki). W karcie pacjentki nie było jednak informacji, a protokół znieczulenia okazał się niedostępny. Stwierdzono: dodatnie SPT na: suksametonium, miwakurium, atrakurium; dodatnie IDT na: suksametonium, rokuronium, atrakurium, cis-atrakurium; ujemne SPT/IDT na: pankuronium i wekuronium. Testy z lateksem i tiopentalem były ujemne. Według konsultacji prof. P. M. Mertesa, Francja – możliwe uczulenie na suksametonium, atrakurium i cis-atra-

Rycina 2. Testy skórne – przypadek 1
Figure 2. Skin tests – case 1



kurium. W razie potrzeby użyć panakronium. Nasza opinia: zabieg, jeżeli możliwe, powinien zostać wykonany w znieczuleniu podpajęczynówkowym.

Przypadek 2 (ryc. 3)

Pacjent lat 59 z chorobą nadciśnieniową i po przebytych zawałach serca był dwukrotnie znieczulany i operowany (bypass femoro-poplitealis) bez powikłań. Bezpośrednio przed indukcją znieczulenia do kolejnego zabiegu podano mu dożylnie Augmentin®, który poprzednio był tolerowany. Po kilku minutach nastąpiło nagłe zatrzymanie krążenia, które powiązano z chorobą niedokrwienną serca (karta informacyjna kliniki chirurgii). W protokole znieczulenia anesteziolog odnotował jednak: pocucie gorąca, duszność i uogólnioną pokrzywkę oraz hipotonię, które poprzedzały bradykardię, utratę świadomości i zatrzymanie krążenia. Stężenie tryptazy w surowicy po 2 godzinach wynosiło 24 µg/ml, wynik IDT był dodatni (Augmentin® 25 µg/ml; 1 : 10 000). Rozpoznanie: anafilaksja IV°; czynniki wyzwalające: preparat amoksycyliny i kwasu klawulanowego; mechanizm IgE-zależny. Planowany zabieg przeprowadzono bez powikłań (Kurek M., Michalska-Krzyszowska G. Program edukacyjny – alergologia. Opis przypadku. Med. Dypł. 2005; 14, 11: 182–184).

Rycina 3. Testy skórne – przypadek 2
Figure 3. Skin test – case 2



4.2.2. Oznaczanie swoistych przeciwciał IgE

Dostępne techniki oznaczeń i odczynniki umożliwiają wykrywanie uczuleń na: suksametonium, penicylinę G, penicylinę V, ampicylinę, amoksycylinę, cefaklor, lateks, tiopental i chlorheksydynę. Ogólna czułość, swoistość i wartości predykcyjne oszacowano jedynie dla wyników oznaczeń sIgE skierowanych przeciwko penicylinom. Wyniki tych ocen są jednak znacząco lepsze dla testów skórnych [34–36]. Wyniki pozostałych oznaczeń należy interpretować tak jak wyniki testów skórnych o bliżej nieokreślonej czułości i swoistości. Oznacza to, że dodatni wynik oznaczeń sIgE z substancją zidentyfikowaną jako czynnik wyzwalający anafilaksję przemawia za jej IgE-zależnym mechanizmem. Dotyczy to także sytuacji, w której wynik testu skórniego z taką substancją jest ujem-

ny. Wykonując oznaczenia sIgE skierowanych przeciwko suksametonium, należy pamiętać, że rozpoznajemy przeciwciała wiążące QAI występujące także w pozostałych NMBA, morfinie, jej pochodnych i wielu innych substancjach codziennego użytku. Oznacza to, że oznaczając miano sIgE (QAI) nie jesteśmy w stanie odróżnić od siebie uczuleń na wymienione już substancje. Dlatego wynik dodatni ma znaczenie diagnostyczne tylko wtedy, kiedy badany NMBA został zidentyfikowany jako czynnik wywołujący anafilaksję. Poszukując metody zapewniającej lepszą czułość uzyskiwanych wyników, suksametonium zastąpiono morfiną, która jest także źródłem QAI (Alergen c260; ImmunoCAP®) [3, 5, 29, 33].

4.3. Rozpoznanie końcowe

Na rozpoznanie końcowe składają się następujące elementy:

- ▶ rozpoznanie anafilaksji jako zdarzenia klinicznego (po stronie anestezjologa),
- ▶ rozpoznanie anafilaksji jako reakcji nadwrażliwości (po stronie alergologa),
- ▶ określenie alergicznego⁴, lub niealergicznego mechanizmu anafilaksji (po stronie alergologa).

Punktem krytycznym rozpoznania końcowego jest wiarygodność identyfikacji czynnika wyzwalającego, co oznacza, że jego rola przyczynowa może być: pewna, prawdopodobna lub tylko możliwa. Wpływa to na jakość rozpoznania mechanizmu nadwrażliwości i możliwość prewencji (tab. 11) [37].

4.3.1. Bezpieczne leki zastępcze

Wskazanie anestetyków i leków, które można bezpiecznie użyć przy okazji następnego znieczulenia wymaga spełnienia dwóch warunków. Pierwszym z nich, jest niebudząca wątpliwości rola przyczynowa czynnika, który wywołał anafilaksję, kolejnym zaś udokumentowanie tolerancji anestetyku lub innego leku, który wytypowano jako środek zastępczy.

4.3.1.1. Typowanie bezpiecznych środków zwiotczających

Środki zwiotczające (NMBA) są powszechnie stosowane, dlatego wskazanie bezpiecznego środka zastępczego może okazać się konieczne. Ograniczeniem jest nieokreślona ogólna czułość, swoistość i predykcja testów skórnych. Brak też możliwości przeprowadzenia próby prowokacji potwierdzającej bezpieczeństwo wytypowanego NMBA. Dodatni wynik testu skórniego z NMBA podejrzanym o wywołanie anafilaksji jest względny przeciwskazaniem do stosowania pozostałych środków tego typu. W sytuacji, w której użycie NMBA jest konieczne, należy uwzględnić możliwe uczulenia krzyżowe i wskazać środek zastępczy, kierując się ujemnym wynikiem testu śródskórnego. Przyjmuje się, że takie postępowanie ogranicza, lecz nie wyklucza możliwości wywołania anafilaksji [4, 5].

4.3.1.2. Dobór bezpiecznego antybiotyku

Penicyliny i cefalosporyny odpowiadają za około 70% przypadków anafilaksji występującej w trakcie znieczulenia. Wiarygodne oceny ogólnej czułości, swoistości i predykcji testów z penicyli-

Tabela 11. Ocena wiarygodności identyfikacji czynnika, który wywołał anafilaksję w czasie znieczulenia. Uwzględniono sposób interpretacji wyników oznaczeń sIgE metodami o niskiej lub nieokreślonej swoistości [37]

Table 11. Evaluation of the reliability of identification factors that caused anaphylaxis during anesthesia. Including how to interpret results of determination of specific IgE methods with low or uncertain specificity [37]

Rola przyczynowa pewna
<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenie, którego objawy odpowiadają typowej symptomatologii nadwrażliwości natychmiastowej i/lub przemijający wzrost stężenia tryptazy, w czasie odpowiadającym charakterowi ekspozycji na podejrzaną substancję • Zdarzenia nie można powiązać z żadnym schorzeniem towarzyszącym • Reakcja na podejrzaną substancję spełnia kryterium powtarzalności • sIgE skierowane przeciwko podejranej substancji = anafilaksja IgE-zależna (pewna)
Rola przyczynowa prawdopodobna
<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenie, którego objawy odpowiadają typowej symptomatologii nadwrażliwości natychmiastowej i/lub przemijający wzrost stężenia tryptazy, w czasie odpowiadającym charakterowi ekspozycji na podejrzaną substancję • Zdarzenie nie wydaje się powiązane ze schorzeniem towarzyszącym • Reakcja na podejrzaną substancję nie spełnia kryterium powtarzalności • sIgE skierowane przeciwko podejranej substancji = anafilaksja IgE-zależna (prawdopodobna)
Rola przyczynowa możliwa
<ul style="list-style-type: none"> • Zdarzenie, którego objawy mogą odpowiadać symptomatologii nadwrażliwości natychmiastowej i/lub przemijający wzrost stężenia tryptazy, mające miejsce w czasie mogącym odpowiadać charakterowi ekspozycji na podejrzaną substancję • Zdarzenie, które można powiązać ze schorzeniem towarzyszącym, działaniem innego leku lub substancji • Reakcja na podejrzaną substancję nie spełnia kryterium powtarzalności • sIgE skierowane przeciwko podejranej substancji = anafilaksja IgE-zależna (metoda oznaczeń?)

nami są dostępne. Przyjmuje się też, że parametry te są podobne dla testów z cefalosporynami. Możliwe jest też wykonywanie prób prowokacji. Przyjmuje się, że wartość predykcji ujemnej testu skórniego z penicyliną lub cefalosporyną jest bardzo wysoka. Zastępczy antybiotyk typuje się, opierając się na ujemnym wyniku testu śródskórnego. Predykcja ujemna nie osiąga jednak wartości 100%. Dlatego tolerancję antybiotyku należy potwierdzić ujemnym wynikiem próby prowokacji. Obowiązuje też zasada, że tolerancję antybiotyku należy potwierdzić ponownie, bezpośrednio przed jego planowanym użyciem [36].

4.3.1.3. Dobór bezpiecznych niesteroïdowych leków przeciwzapalnych

Należy odróżniać nadwrażliwość na pojedynczy NLPZ od nadwrażliwości krzyżowej, za którą przemawia wywiad lub dodatni wynik prowokacji kwasem acetylosalicylowym. Nadwrażliwość ma

⁴ W praktyce oznacza to mechanizm IgE-zależny. Inne anafilaksje alergiczne rozpoznawane są sporadycznie.

Tabela 12. Działania mające chronić pacjenta zagrożonego wystąpieniem anafilaksji w czasie znieczulenia. Zalecenia Francuskiego Towarzystwa Anestezjologicznego z 2001 roku [40]

Table 12. Measures to protect the patient at risk of anaphylaxis during anesthesia. Recommendations of the French Society of Anesthesiologists, 2001 [40]

Anafilaksja w czasie poprzedniego znieczulenia			
Zabieg planowy		Zabieg ze wskazań nagłych	
Czynnik ryzyka	Postępowanie	Czynnik ryzyka	Postępowanie
NMBA – rozpoznanie alergii IgE-zależnej	Dobór innego NMBA opierając się na wyniku IDT ¹	NMBA – rozpoznanie alergii IgE-zależnej	Nie stosować żadnych NMBA
Czynnik niezany	Identyfikacja czynnika	Czynnik niezany	Znieczulenie przewodowe
Podejrzenie uczulenia lub alergii na lateks (IgE)	Potwierdzenie uczulenia/alergii	Podejrzenie uczulenia lub alergii na lateks (IgE)	Wykluczenie ekspozycji na lateks
LA – przebyte zdarzenie lub anafilaksja?	Dobrać inny LA	LA – przebyte zdarzenie lub anafilaksja?	Dobrać inny LA lub zastosować znieczulenie ogólne
Dekstran	Dekstran niskocząsteczkowy		
Jodowy środek kontrastowy	Środek niejonowy, środki farmakologiczne		

¹Współcześnie zalecana jest większa ostrożność w doborze NMBA na podstawie wyniku testów skórnych [4, 5].

wówczas charakter niealergiczny i zazwyczaj pacjenci tolerują paracetamol lub jeden z preferencyjnych inhibitorów COX-2 (celekoksyb lub waldekoksyb). Pacjent nadwrażliwy na pojedynczy lek i tolerujący kwas acetylosalicylowy, zazwyczaj toleruje pozostałe NLPZ. Odpowiedni lek zastępczy typuje się, opierając się na ujemnym wyniku testu skórniego, który służy jedynie ocenie reaktywności tego narządu. Bezpieczeństwo leku zastępczego wymaga potwierdzenia ujemnym wynikiem próby prowokacji [6, 28, 38].

4.3.1.4. Dobór bezpiecznych anestetyków miejscowych

Natychmiastowe reakcje niepożądane na stosowane współcześnie anestetyki miejscowe (LA) z reguły nie są przejawem alergii. Wiadomo też, że objawy te rzadko nawiązują do typowej symptomatologii anafilaksji. Znane anestezjologom reakcje toksyczne wymagają różnicowania z reakcjami tzw. nadwrażliwości farmakologicznej. Objawy typowe dla reakcji toksycznej są wówczas wywoływane przez powszechnie tolerowaną dawkę. Nadwrażliwość tego typu zazwyczaj nie jest nadwrażliwością krzyżową na inne LA amidowe. Umożliwia to wytypowanie środka zastępczego, opierając się na ujemnym wyniku testu skórniego. Za bezpieczeństwem wytypowanego LA przemawia ujemny wynik tzw. progresywnej próby prowokacji. Polega ona na podskórnym podawaniu kolejnych i stopniowo zwiększanych dawek wytypowanego LA [6, 39].

5. Możliwości prewencji

Anafilaksja w czasie znieczulenia, podobnie jak reakcje nadwrażliwości na inne czynniki wywoływane są przez anestetyki, leki i substancje tolerowane przez ogół populacji. Dlatego nie należy oczekiwać, że zostaną one wycofane i zastąpione przez anestetyki, leki i substancje nigdy niewywołujące takich reakcji. Z tego powodu możliwości prewencji pierwotnej sprowadzają się do ograniczania ekspozycji na lateks w środowisku szpitalnym (patrz niżej). Pozostałe działania mają charakter wtórny. Należy przy tym uwzględnić indywidualne czynniki ryzyka

i chronić pacjenta przed ponownym epizodem anafilaksji w czasie znieczulenia. Wymaga to dostępu do informacji określających czynniki ryzyka. Nie zawsze jest to możliwe. Dotyczy to zwłaszcza pacjentów operowanych ze wskazań nagłych. W niektórych krajach zwrócono uwagę na problem osób zagrożonych anafilaksją w czasie znieczulenia. Przykładem są wytyczne postępowania w takich przypadkach, które w okresie minionej dekady wprowadzono we Francji (tab. 12) [40].

5.1. Prewencja pierwotna

W latach 80. zwrócono uwagę na ryzyko uczuleń i alergii IgE-zależnych związanych z ekspozycją na lateks w szpitalach. Dzięki temu w niektórych krajach podjęto działania, których celem było ograniczenie stosowania lateksu w środowisku szpitalnym i wycofywanie lateksu z utensyliów medycznych.

5.2. Prewencja wtórna

Możliwości prewencji wtórnej wiążą się z: identyfikacją indywidualnych czynników ryzyka, ochroną przed reekspozycją na czynnik wywołujący anafilaksję, doбором odpowiednich leków i sposobu ich podawania, prewencją farmakologiczną i rozwiązaniami systemowymi zapewniającymi odpowiedni przepływ informacji.

5.2.1. Wczesna identyfikacja czynników ryzyka

Czynniki ryzyka rozpoznaje anestezjolog przygotowujący pacjenta do znieczulenia. Informacje na ten temat powinny być odnotowane w odpowiedniej ankiecie. W przypadku pacjenta, który przeżył epizod anafilaksji w czasie poprzedniego znieczulenia, należy odwołać się do odpowiedniej dokumentacji szpitalnej. Nieudokumentowane rozpoznania „alergii” lub nadwrażliwości na lateks, antybiotyki, NLPZ i inne substancje związane z planowanym znieczuleniem, leczeniem i środowiskiem szpitalnym, należy zweryfikować. W razie potrzeby pacjenta powinien konsultować alergolog.

5.2.2. Ochrona przed reekspozycją na czynnik wywołujący anafilaksję

Ochrona taka wymaga indywidualnej oceny możliwych zagrożeń w okresie pobytu w szpitalu, ze szczególnym uwzględnieniem anestetyków, leków i substancji związanych ze znieczuleniem i okresem okołoperacyjnym. Pacjenci nadwrażliwi na lateks powinni być hospitalizowani, diagnozowani, znieczulani i operowani w warunkach wykluczających ekspozycję. Rozwiązanie doraźne, jakim jest proponowane w niektórych szpitalach jednorazowe użycie rękawic bezlateksowych, jest niewystarczające. Służą temu wydzielone i oznakowane obszary szpitala, który zapewnia pobyt i realizację procedur w warunkach wykluczających kontakt z lateksem. Rozwiązanie takie nie jest powszechnie dostępne w Polsce. Wyjątkiem jest Szpital MEDICAM w Gryficach www.medicam.pl

5.2.3. Dobór odpowiednich leków i sposobu ich podawania

Alergolog nie zawsze jest w stanie wskazać bezpieczne anestetyki i leki zastępcze lub ich użycie nie jest możliwe. Zaleca się wówczas, by znieczulając pacjenta, nie stosować NMBAs i prowadzić zabieg w warunkach wykluczających kontakt z lateksem. Zaleca się też, by pacjentowi zagrożonemu anafilaksją nie podawać antybiotyków dożylnie w fazie indukcji. W przypadku anafilaksji utrudnia to późniejszą identyfikację czynnika wywołającego. Antybiotyk można podać w fazie premedykacji, co jest zgodne z zasadami prawidłowej profilaktyki zakażeń [5].

5.2.4. Prewencja farmakologiczna

Odwołując się do zasad medycyny opartej na dowodach, brak podstaw by twierdzić, że użycie leku przeciwhistaminowego i glikokortykosteroidu uchroni pacjenta przed anafilaksją [5]. Wskazania do stosowania tych leków wynikają z przesłanek teoretycznych i doświadczenia klinicznego lekarza. Większe znaczenie ma sposób leczenia schorzeń przewlekłych w okresie poprzedzającym planowane znieczulenie. Dotyczy to dawkowania glikokortykosteroidów u chorych na przewlekłą astmę, czy też stosowania leków, takich jak beta-blokery, w przypadkach schorzeń układu sercowo-naczyniowego [6].

5.2.5. Rozwiązania zapewniające odpowiedni przepływ informacji

Istnieją podstawy by twierdzić, że anafilaksja w czasie znieczulenia zazwyczaj nie jest rozpoznawana. Oznacza to, że liczba pacjentów zagrożona anafilaksją w czasie następnego znieczulenia jest nieznana. W tym miejscu należy podkreślić, że tradycyjny sposób wymiany informacji między lekarzem, pacjentem i szpitalem jest niewystarczający, istnieje jednak nadzieja na szybką poprawę sytuacji tej grupy pacjentów. Propozycje rozwiązań, zapewniających odpowiedni przepływ informacji dotyczących pacjenta zagrożonego anafilaksją, można odnaleźć w Wytycznych AAGBI i BSACI. W każdym większym szpitalu nadzór nad dokumentacją każdego przypadku anafilaksji, zabezpieczeniem próbek krwi w celu oznaczeń tryptazy i nad skierowaniem pacjenta do odpowiedniego ośrodka alergologicznego, sprawuje wyznaczony anestezjolog. Alergolog zobowiązany jest do przekazania szczegółowego raportu anestezjologowi i lekarzowi rodzinnemu. Pacjent powinien otrzymać

skróconą wersję takiego raportu. Autorzy Wytycznych podkreślają, że pacjent powinien być nie tylko świadomy możliwych zagrożeń, ale także posiadać identyfikator umożliwiający określenie czynników ryzyka w nagłych przypadkach. Odpowiednia informacja o pacjencie powinna znaleźć się w systemie informatycznym szpitali, centralnym rejestrze niepożądanych zdarzeń polekowych i centralnym rejestrze pacjentów z anafilaksją [4, 5].

6. Podsumowanie

Jatrogeny charakter anafilaksji w czasie znieczulenia sprawia, że ochrona pacjenta przed kolejnym epizodem ma szczególne znaczenie. Autorzy Wytycznych AAGBI szacują roczną liczbę ciężkich anafilaksji na około 500 przypadków [4]. Należy oczekiwać, że polscy anestezjolodzy i alergolodzy rozpoznają w tym roku co najmniej 300 takich przypadków.

Piśmiennictwo

1. Mertes P.M., Laxenaire M.C., Lienhart A. and the working group for the SFAR and Aberer W., Ring J., Pichler W.J., Demoly P. for ENDA and the EAACI interest group on drug hypersensitivity: Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2005; 15: 91–101.
2. Mertes P.M., Malinovsky J.M., Jouffroy L. and the working group of the SFAR and SFA and Aberer W., Terreehorst I., Brockov K., Demoly P. for ENDA and the EAACI Interest Group on Drug Allergy: Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia: guidelines for clinical practice. *J. Invest. Allergol. Clin. Immunol.* 2011; 21: 442–453.
3. Kroigaard M., Garvey L.H., Gillberg L. i wsp. Scandinavian Clinical Practice Guidelines on the diagnosis, management and follow-up of anaphylaxis during anaesthesia. *Acta Anaesthesiol. Scand.* 2007; 51: 655–670.
4. Harper N.J.N., Dixon T., Dugué P. i wsp. Suspected anaphylactic reactions associated with anaesthesia. *Association of Anaesthetists of Great Britain and Ireland. Anaesthesia* 2008; 64: 199–211.
5. Ewan P.W., Dugué P., Mirakian R. i wsp. BSACI guidelines for the investigation of suspected anaphylaxis during general anaesthesia. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 40: 15–31.
6. Kurek M. Anafilaksja W: Alergia, choroby alergiczne (red. Fal A.). Tom 2, część XIII, *Medycyna Praktyczna*, Kraków 2011; 483–504.
7. Sampson H.A., Munoz-Furlong A., Campbell R. L. i wsp. Second symposium on the definition and management of anaphylaxis: summary report – Second National Institute of Allergy and Infectious Disease/food Allergy and Anaphylaxis Network. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2006; 117: 391–397.
8. Johansson S.G.O., Hourihane J.O' B., Bousquet J. i wsp. Position paper. A revised nomenclature for allergy: An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy* 2001; 9: 813–829.
9. Johansson S.G.O., Biebier T., Dahl R. i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 2003; 113: 832–836.
10. Fisher M.M., Baldo B.A. The incidence and clinical features of anaphylactic reactions during anaesthesia in Australia. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1993; 12: 97–104.
11. Laxenaire M.C. Drugs and other agents involved in anaphylactic shock occurring during anaesthesia. A French multicenter epidemiological study inquiry. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 1993; 12: 91–96.

12. Mertes M.C., Laxenaire M.C., Alla F. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999–2000. *Anesthesiology* 2003; 99: 536–545.
13. Mertes P.M., Laxenaire M.C. Anaphylactic and anaphylactoid reactions occurring during anaesthesia in France in 1999–2000. Seventh epidemiologic survey (January 2001–December 2002). *Ann. Fr. Reanim.* 2004; 23: 1133–1143.
14. Mertes P.M., Kurek M., Dewachter P. i wsp. Anafilaksja i znieczulenie. W: *Stany nagłe w alergologii* (red. Kurek M.), Medical Tribune Warszawa 2005; 37–50.
15. Schwilk B., Muche R., Bothner U. i wsp. Quality control in anesthesiology. Results of a prospective study following the recommendations of the German Society of Anesthesiology and Intensive Care (German). *Anaesthesist* 1995; 44: 242–249.
16. Schwilk B., Muche R., Treiber H. i wsp. A cross-validated multifactorial index of perioperative risk in adults undergoing anaesthesia for non-cardiac surgery. Analysis of perioperative events in 26907 anesthetic procedures. *J.Clin. Monitor Comput.* 1998; 14: 283–294.
17. Fasting S., Gisvold S.E. Serious intraoperative problems – a five-year review of 83,844 anesthetics. *Can. J. Anesth.* 2002; 49: 545–553.
18. Soulat J.M., Bouju P., Oxeda C. i wsp. Anaphylactoid shock due to metabisulphite during Caesarean section under peridural anaesthesia. *Cah Anesthesiol* 1991; 39: 257–259.
19. Oppliger R., Hauser C. Anaphylaxis after injection of corticosteroid preparations-carboxymethylcellulose as a hidden allergen. *J. Dtsch. Dermatol. Ges.* 2004; 11: 928–930.
20. Koutsostathis N., Vovolis V. Severe immunoglobulin E-mediated anaphylaxis to intravenous methylprednisolone succinate in a patient who tolerated oral methylprednisolone. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2009; 19: 330–332.
21. Kurek M., Michalska-Krzanowska G. Anaphylaxis during surgical and diagnostic procedures. *ACI International* 2003; 15: 168–174.
22. Naguib M., Samarkandi A.H., Bakhamees H.S. i wsp. Histamine-release hemodynamic changes produced by rocuronium, vecuronium, mivacurium and tubocurarine. *Br. J. Anaesth.* 1995; 75: 588–592.
23. Konrad F.M., Unertl K.E., Schroeder T.H. Mastocytosis. A challenge in anaesthesiology. *Anaesthesist* 2009; 58: 1239–1243.
24. Akin C., Valent P., Metcalfe D.D. Mast cell activation syndrome: proposed diagnostic criteria. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2010; 126: 1099–1104.
25. Barron M.E., Wilkes M.M., Navickis R.J.A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch. Surg.* 2004; 139: 552–563.
26. Himly M., Jahn-Schmid B., Pittertschatscher K. i wsp. IgE-mediated-type hypersensitivity to the pyrazolone drug propyphenazone. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2003; 111: 882–888.
27. Brockow K., Romano A., Bircher A. J. i wsp. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media study. *Allergy* 2009; 64: 234–241.
28. Kurek M., Grycmacher-Lapko V., Janowska E. i wsp. Nadwrażliwość natychmiastowa na niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ). Wzorce objawów, typy reakcji i towarzyszące cechy atopii. *Alergia Astma Immunol.* 2010; 3: 144–153.
29. Baldo B.A., Fisher M.M., Pham N.H. On the origin and specificity of antibodies to neuromuscular blocking (muscle relaxant) drugs: an immunochemical perspective. *Clin. Exp. Allergy* 2009; 39: 325–344.
30. Weston A., Assem E.S. Possible link between anaphylactoid reactions to anaesthetics and chemicals in cosmetics and biocides. *Agents Actions* 1994; 41 (Spec. N0): C138–139.
31. Florvaag E., Johansson S.G.O., Öman H. i wsp. Prevalence of IgE antibodies to morphine. Relation to the high and low incidence of NMBA anaphylaxis in Norway and Sweden, respectively. *Acta Anesthesiol. Scand.* 2005; 49: 437–444.
32. Johansson S.G.O., Florvaag E., Öman H. i wsp. National pholcodine consumption and prevalence of IgE-sensitization: a multicentre study. *Allergy* 2010; 65: 498–502.
33. Stevenson D.D., Sanchez-Borges M., Szczeklik A. Classification of allergic and pseudoallergic reactions to drugs that inhibit cyclooxygenase enzymes. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2001; 87: 177–180.
34. Torres M.J., Blanca M., Fernandez J. i wsp. Positin paper. Diagnosis of immediate allergic reactions to beta-lactam antibiotics. *Allergy* 2003; 58: 961–972.
35. Blanca M., Romano A., Torres M. J. i wsp. Update on the evaluation of hypersensitivity reactions to betalactams. *Allergy* 2009; 64: 183–193.
36. Kurek M., Grycmacher-Lapko C. Bezpieczna antybiotykoterapia u osób z potwierdzoną i niepotwierdzoną alergią na antybiotyki beta-laktamowe. *Alergia Astma Immunol.* 2006; 11: 175–187.
37. Harboe T., Guttormson A.B., Irgens A. i wsp.: Anaphylaxis during anesthesia in Norway: a 6 year single center follow up study. *Anesthesiology*, 2005; 102: 897–903.
38. Kurek M., Załuga E., Staszyska-Kurek M. Typowanie bezpiecznego leku przeciwbólowego. Rozwiązanie dla osób reagujących objawami anafilaksji na niesteroidowe leki przeciwzapalne. W: *Stany nagłe w alergologii* (red. Kurek M.), Medical Tribune Warszawa 2004: 81–88.
39. Kurek M., Michalska-Krzanowska G. Typowanie preparatu bezpiecznego u osób nadwrażliwych na środki znieczulenia miejscowego. W: *Stany nagłe w alergologii* (red. Kurek M.), Medical Tribune Warszawa 2004: 89–98.
40. Mertes P.M., Laxenaire M.C. Allergic reactions occurring during anaesthesia. *Alergia Astma Immunol.* 2002; 7 (supl. 3): 8–21.