

Adrenalina w ampułko-strzykawkach jako lek pierwszego rzutu w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego

Adrenaline autoinjectors for first-aid management of anaphylaxis

Barbara Lisowska, Małgorzata Olszewska

Instytut Reumatologii im. prof. dr hab. med. Eleonory Reicher, Zakład Anestezjologii i Intensywnej Terapii

Streszczenie

Wstrząs anafilaktyczny jest gwałtowną, uogólnioną reakcją alergiczną o ciężkim przebiegu, która może przyczynić się do śmierci pacjenta. Właściwie zastosowana adrenalina w ampułko-strzykawkach jest uznana za lek pierwszego wyboru w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego.

W artykule przedstawiono praktyczne zagadnienia dotyczące zastosowania adrenaliny w terapii wstrząsu anafilaktycznego z uwzględnieniem wyboru dawki, wskazań, przeciwwskazań oraz objawów niepożądanych związanych z leczeniem. (*Farm Współ 2009; 2: 117-120*)

Słowa kluczowe: wstrząs anafilaktyczny, adrenalina w ampułko-strzykawkach

Summary

Anaphylaxis is a rapid, severe and systemic allergic reaction that may cause death. Adrenaline is an essential medication for the treatment of anaphylaxis and it should be administered promptly. Adrenaline (epinephrine) in autoinjectors is available and simply to use.

In this article, we present the practical issues including the selection of dose and also the indications, contraindications and adverse effects associated with the use of adrenaline autoinjector for first-aid treatment of anaphylaxis episodes. (*Farm Współ 2009; 2: 117-120*)

Keywords: anaphylaxis, adrenaline autoinjector

Lato w pełni, czyli morze, góry, jeziora, wspólne grillowanie, przesiadywanie wieczorami przy szklance czegoś zimnego - jednym słowem wszystko, o czym zwykły śmiertelnik marzy w szare jesienne dni.

Czujemy się bezpieczni i wyluzowani, jest nam przyjemnie, gdy plotkując z przyjaciółmi z radością patrzymy na nasze rozbawione dzieci.

Wystarczy jednak jeden moment nieuwagi, aby wakacyjny wypoczynek zamienił się w koszmar pozostający w naszej świadomości na długo. Wystarczy pozornie drobne ukąszenie owada, aby nasz układ immunologiczny z całą mocą odpowiedział na wstrzykniętą przez niego toksynę, kiedy wydarzenia

następują po sobie z szybkością lawiny i jeśli nie ma możliwości ich przerwania to na naszych oczach ginie ktoś znajomy lub bardzo bliski. A przecież wystarczyło mu podać adrenalinę, która w takich sytuacjach jest lekiem z wyboru, adrenalina opakowana w prostą w obsłudze ampułko-strzykawkę, którą wystarczy otworzyć i lek podać domięśniowo. Stres wyzwała w nas energię i wielokrotnia możliwości, dlatego każdy może podać lek ratujący życie. Trzeba go tylko mieć.

Występujące w toksynach owadów substancje przyczyniają się do aktywacji reakcji uczuleniowej. Przykładem są mellityna i apamina stymulujące uwalnianie histaminy magazynowanej w ziarnistościach komórek tucznych. Zwłaszcza dla osób uczulonych

i tych, którzy nie wiedzą o swojej alergii ukąszenie może być tragiczne. Tragiczne w skutkach może być również zjedzenie pokarmu zawierającego, podobnie jak w toksynie owadów, alergeny (orzechy, owoce, słodycze) inicjujące reakcję uczuleniową. Oczywiście najlepszą metodą byłoby unikanie sytuacji sprzyjającej kontaktowi z alergenem, ale niestety prawda jest taka, że większość reakcji anafilaktycznych rozpoczyna się nagle i nieoczekiwanie pod nieobecność profesjonalnego personelu.

Reakcja organizmu w odpowiedzi na alergen może być ograniczona do miejsca użądlenia (owady) lub ogólna. Najczęściej reakcją miejscową uważa się za mniej groźną, chociaż zależy których części ciała dotyczy. Bezpośrednie użądlenie w język lub gardło powoduje silny obrzęk śluzówki, który w skutkach może prowadzić do niedrożności dróg oddechowych zagrażającej uduszeniem. Opisana sytuacja ma miejsce w przypadku dostania się wraz z pożywieniem pszczoły lub osy do jamy ustnej. „Zaatakowany” owad ratując się wbija żądło z toksyną. Błony śluzowe przewodu pokarmowego i dróg oddechowych wspólnie ze skórą są miejscami najczęstszego kontaktu alergenów ze środowiska zewnętrznego z organizmem, dlatego też organizm wykształcił wiele mechanizmów obronnych (swoistych i nieswoistych) związanych z błonami śluzowymi, których przykładem jest tkanka limfatyczna związana z błonami śluzowymi (MALT – *mucosa-associated lymphoid tissue*). MALT złożona jest z upostaciowanej tkanki limfatycznej i limfocytów rozsianych w błonach śluzowych i obejmuje tkankę limfatyczną związaną z układem pokarmowym (GALT – *Gut-associated lymphoid tissue*) i drogami oddechowymi zarówno nosogardła (*nasopharynx/nose-associated lymphoid tissue*), jak i oskrzeli (BALT- *bronchus-associated lymphoid tissue*) [1,2].

Ogólnoustrojowa reakcja występuje pod postacią wstrząsu anafilaktycznego charakteryzującego się gwałtownym początkiem, zaburzeniami ze strony układu krążenia i oddechowego połączonymi z utratą świadomości. Anafilaksja jest opisywana jako zespół objawów wywołanych aktywacją komórek tucznych przez immunologiczne mechanizmy w postaci powiązania antygeny z przeciwciałem. Jeśli pobudzenie komórek tucznych zostało wywołane bez udziału reakcji antygen-przeciwciało, występujący zespół objawów nazywany jest wstrząsem anafilaktycznym. Niezależnie od mechanizmu wywołującego wstrząs, objawy kliniczne dotyczą przede wszystkim skóry,

układu krążenia, oddechowego oraz pokarmowego i mają bezpośredni związek z wystąpieniem następujących zmian i zaburzeń: zaczerwienienie skóry, obrzęk, pokrzywka, świąd, spadek ciśnienia tętniczego, zaburzenia rytmu, duszność, nudności i wymioty.

Dzieje się to za sprawą mediatorów (aminy biogenne, prostaglandyny, leukotrieny, cytokiny) uwalnianych z komórek układu immunologicznego pod wpływem wymienionych wyżej substancji zawartych w toksynach.

Najważniejsza rola w tym procesie przypada należącej do amin biogennych histaminie uwalnianej z komórek tucznych i bazofilów oraz wchodzącej w skład niektórych toksyn.

Działanie histaminy objawia się zwiększoną przepuszczalnością naczyń, skurczem mięśni gładkich w drzewie oskrzelowym, stymulacją czuciowych zakończeń nerwowych i zwiększonym uwalnianiem innych mediatorów, jak np. prostaglandyn i cytokin wykazujących podobne do niej działanie, co potęguje jej efekt. Czynniki powodujące uwolnienie histaminy zaliczane są do nieswoistych – pobudzenie komórek tucznych przez anafilatoksyny i swoistych związanych z udziałem połączenia alergenu z immunoglobulinami, głównie z IgE.

Histamina jest szeroko rozpowszechniona, zarówno w świecie roślinnym, jak i zwierzęcym. Większość tkanek zawiera histaminę o zróżnicowanym stężeniu, ale szczególnie wysokie stężenia histaminy występują w skórze, w błonie śluzowej żołądka i jelit, mięśniach oraz płucach, gdzie spełnia rolę neuroprzekaźnika za pośrednictwem receptorów H rozlokowanych głównie: receptor H₁ występujący w układzie sercowo-naczyniowym, H₂ – w przewodzie pokarmowym oraz H₃, zlokalizowany w ośrodkowym układzie nerwowym [3].

Odkryty niedawno receptor H₄ jest rozlokowany przeważnie w układzie immunologicznym. Jego ekspresja jest uzależniona od działania interleukiny 10 i interleukiny 13 [4].

Receptory histaminowe zlokalizowano na wielu komórkach immunologicznych, jak np. na monocytach, limfocytach T i B, komórkach dendrytycznych i granulocytach. Efekt działania histaminy zależy od ekspresji receptorów na komórkach, co ma bezpośredni związek z przekazywaniem przez nie sygnałów wewnątrzkomórkowych. Tym samym histamina jest nie tylko mediatorem ostrej odpowiedzi immunologicznej, ale również - wywierając wpływ na funkcje

licznych komórek - bierze udział w przewlekłych procesach immunologicznych [5,6].

Adrenalina jest hormonem i neuroprzekaznikiem należącym do katecholamin syntetyzowanym i uwalnianym przez gruczoły dokrewne (rdzeń nadnerczy, komórki chromochłonne kłębka szyjnego, komórki C tarczycy) a także wydzielana jest na zakończeniach włókien współczulnych [7].

Adrenalina jest agonistą receptorów α i β i właśnie efekty wynikające z połączenia adrenaliny z wymienionymi receptorami w układzie krążenia i oddechowym powodują, że jest uznana za lek pierwszego rzutu w leczeniu zarówno wstrząsu anafilaktycznego, jak i anafilaktoidalnego.

W razie wstrząsu anafilaktycznego, np. po użądleniach owadów, lekach, pokarmach adrenalina podawana przy użyciu ampułko-strzykawki powinna być wstrzyknięta domięśniowo w przednio-boczną część uda, co pozwala na szybkie uzyskanie terapeutycznego stężenia leku. Miejsce wstrzyknięcia należy lekko masować przez 10 s. Domięśniowa podaż leku jest preferowana zarówno u dorosłych, jak i u dzieci, podana tą drogą adrenalina umożliwia szybsze (średnio 8 minut) w porównaniu do podaży śródskórnej (średnio 34 minuty) uzyskanie maksymalnego stężenia we krwi i jest lepiej tolerowana niż adrenalina podawania wziewnie [8,9]. Ważne jest zaznaczenie, że adrenaliny nie wolno podawać w miejsca położone dystalnie, a więc w ręce, stopy, uszy gdyż zwiększa to ryzyko martwicy spowodowanej skurczem naczyń. Po wstrzyknięciu działanie preparatu jest natychmiastowe i trwa 90-120 s. a okres półtrwania w osoczu wynosi 2-3 min. Adrenalina jest szybko inaktywowana przez enzymy katecholo-O-metylotransferazę (COMT) i monoaminooksydazę (MAO). Duża część leku jest wydalana z moczem, w postaci metabolitów metanefryny i kwasu wanilino migdałowego (VMA).

Zgodnie ze standardem przyjętym w USA dawką odpowiednią dla dzieci o masie ciała 10-25 kg jest dawka 0,15 mg adrenaliny, a u dzieci z masą ciała 25-50 kg - dawka 0,30 mg adrenaliny [10].

U dorosłych preferowana dawka wynosi 0,30 mg (300 mikrogramów - 0,3 ml w ampułko-strzykawce). Dawka jednorazowa nie powinna przekroczyć 1 mg [7]. W przypadku niedostatecznego efektu dawkę można po 5-15 minutach powtórzyć i niezależnie od osiągniętego podaną dawką efektu pacjent bezwzględnie będzie wymagał opieki lekarskiej, co szczególnie należy podkreślić. Natomiast dożylna podaż adrenaliny wymaga

ciągłego monitorowania EKG i znajduje zastosowanie tylko w warunkach OJOMu.

Przeciwwskazaniami do zastosowania adrenaliny są m.in.: nadwrażliwość na adrenalinę lub na inne składniki leku, nadczynność tarczycy, niewydolność wieńcowa, nadciśnienie tętnicze i ciąża.

Nie mniej jednak należy podkreślić, że w przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznej powodującej bezpośrednie zagrożenie życia adrenalinę należy uznać za lek z wyboru, dla którego zastosowania jedynym przeciwwskazaniem jest opisana powyżej wrażliwość na lek. U kobiet w ciąży należy stosować jedynie w przypadku, gdy korzyści przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu.

Jak wykazały wyniki przeprowadzonych badań niepowodzenia w terapii adrenaliną mogą być spowodowane następującymi przyczynami:

1. Opóźniona podaż leku, dlatego ważne jest przekonanie pacjenta, zwłaszcza z grupy zwiększonego ryzyka, o konieczności zastosowania adrenaliny w pierwszej kolejności przed wezwaniem pomocy.
2. Zastosowanie niewłaściwej dawki, najczęściej za małej.
3. Niewłaściwa droga podania, np. zamiast domięśniowo lek podawano podskórnie.
4. Zastosowanie przeterminowanego leku [11].

Najczęstsze objawy niepożądane spowodowane podażą adrenaliny występują w postaci niepokoju, drżenia mięśni, zblednięcia skóry, tachykardii, nudności i wymiotów.

Na uwagę zasługuje również konieczność uwzględnienia możliwości interakcji adrenaliny z innymi lekami przyjmowanymi przez chorego.

Przechowywanie: lek należy trzymać w opakowaniu fabrycznym, w temperaturze 2-8 °C w czasie określonego terminu ważności, w tym czasie lek można też przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C przez 6 miesięcy. W gorącym klimacie (temperatura 38 °C) przy niskiej lub wysokiej wilgotności występuje konieczność wymiany przechowywanego leku co kilka miesięcy (3-4 miesiące), nie zauważono natomiast wpływu światła na jakość leku [12]. Leku nie należy podawać w razie zmiany zabarwienia oraz precypitacji preparatu.

Postacie leku dostępne w sprzedaży:

- Adrenalina WZF - ampułko-strzykawka, roztwór do wstrzykiwań (300 ug/0,3ml) 1 ml
- Fastjekt ampułko-strzykawka, roztwór do wstrzy-

kiwań (2,05 mg/2,05 ml) 2,05 ml

- Anapen Junior ampułko-strzykawką, roztwór do wstrzykiwań (150 ug/0,3 ml)
- Anapen ampułko-strzykawką, roztwór do wstrzykiwań (300 ug/0,3 ml)

Adres do korespondencji:
Barbara Lisowska
Klinika Reumoortopedii
Instytut Reumatologii w Warszawie
ul. Spartańska 1; 02-637 Warszawa
Tel.: (+48 22) 627 39 86;

Piśmiennictwo

1. Gołąb J, Jakóbsiak M, Lasek W, Stokłosa T. Immunologia. Warszawa: PWN; 2008.
2. Zakrzewska A, Górski P. Migdałek gardłowy jako część układu tkanki limfatycznej nosa i gardła – anatomia, fizjologia oraz zmiany towarzyszące chorobom alergicznym u dzieci. *Alergia Astma Immunologia* 2004; 9: 61-9.
3. Stanosz M, von Mach-Szczypiński J, Stanosz S. Biochemiczne i farmakologiczne aspekty histaminy. *Gin Prakt* 2005; 86: 37-42.
4. Zawisza E, Bardadin J. Receptory H1, H2, H3, H4 i leki antyhistaminowe. *Postępy Nauk Medycznych* 2007; 11: 453-5.
5. Akdis CA, Jutel M, Akdis M. Regulatory effects of histamine and histamine receptor expression in human allergic immune responses. *Chem Immunol Allergy* 2008; 94: 67-82.
6. Jutel M, Blaser K, Akdis CA. The role of histamine in regulation of immune responses. *Chem Immunol Allergy* 2006; 91: 174-87.
7. Lange J, Krauze A. Adrenalina i jej zastosowanie we wstrząsie anafilaktycznym. *Alergoprpfil* 2007; 3: 2-5.
8. Simons FE, Roberts JR, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in children with a history of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 1998; 101: 33-7.
9. Simons FE, Gu X, Johnston LM, Simons KJ. Can epinephrine inhalations be substituted for epinephrine injection in children at risk for systemic anaphylaxis? *Pediatrics* 2000; 106: 1040-4.
10. Sicherer SH, Simons FE. Self-injectable epinephrine for first-aid management of anaphylaxis. *Pediatrics* 2007; 119: 638-46.
11. Simons FE. Epinephrine (adrenaline) in the first-aid, out-of-hospital treatment of anaphylaxis. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 228-43.
12. Rawas-Qalaji M, Simons FE, Collins D, Simons KJ. Long-term stability of epinephrine dispensed in unsealed syringes for the first-aid treatment of anaphylaxis. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2009; 102: 500-3.