

Anafylaxe

MUDr. Magdalena Herknerová, Ph.D.

Anacarde, s. r. o., ordinace alergologie a klinické imunologie, Mníšek pod Brdy

Anafylaxe je závažná systémová hypersenzitivní reakce, jejíž příčinou je náhlé uvolnění mediátorů (histamin, tryptáza a další) z efektorových buněk, především mastocytů. Tato reakce postihuje více systémů organismu a může být fatální. Nejčastějšími vyvolávajícími faktory anafylaxe jsou potraviny, léky a hmyzí jedy. V článku je vysvětlena etymologie slova „anafylaxe“. Dále práce přináší aktuální pohled na patofyziologii, fenotypy, vyvolávající příčiny, rizikové faktory a kofaktory anafylaxe. Část věnovaná aplikaci adrenalinu intramuskulárně autoinjektorem je nejdůležitější pro klinickou praxi, jde o akutní život zachraňující léčbu první volby, která nemá absolutní kontraindikaci.

Klíčová slova: anafylaxe, adrenalin, autoinjektor, mastocyty, alergie, tryptáza.

Anaphylaxis

Anaphylaxis is a serious systemic hypersensitivity reaction. Anaphylaxis is caused by the systemic release of mediators (histamine, tryptase et al.) from the effector cells (mastocytes et al.). Anaphylactic reaction affects more systems and is potentially fatal. The most frequent triggers are food, drugs, insect venoms. The etymology of the word „anaphylaxis“ is explained. The paper presents the current knowledge of pathophysiology, phenotypes, triggers, risk factors and cofactors. The most important part focuses on the epinephrine autoinjector as the life-saving emergency medication without absolute contraindication.

Key words: anaphylaxis, epinephrine, auto-injector, mastocytes, allergy, tryptase.

Úvod

Anafylaxe je závažná systémová hypersenzitivní reakce, která postihuje více systémů organismu, může být způsobena řadou vyvolávajících faktorů a může být fatální. Existuje řada drobně se odlišujících definic v různých doporučených postupech. Všechny tyto nezávisle vytvořené definice zahrnují koncept závažné generalizované hypersenzitivní reakce, která může být život ohrožující nebo fatální (1). Vzhledem k tomu, že není vždy možné predikovat dynamiku závažnosti reakce a časná léčba adrenalinem je život zachraňující, musí být v definici anafylaxe koncept „život ohrožující reakce“ zahrnut (2).

Ke klinickým kritériím anafylaxe patří akutní nástup obtíží (minuty, většinou v prvních 30 minutách), postižení minimálně dvou systémů-orgánů (kůže, sliznice a dýchací cesty, gastrointestinální systém, kardiovaskulární systém) (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Incidence anafylaxe z jakékoliv příčiny v Evropě je udávána 1,5–7,9/100 000 obyvatel na rok, tato data ukazují, že přibližně 0,3 % (95% CI 0,1–0,5) populace prodělá během svého života anafylaxi (1, 8).

Fexner v roce 1894 referoval o experimentálně navozené, pravděpodobně anafylaktické reakci u morčat a králíků a Gottstein roku 1896 referoval o úmrtí lidí po aplikaci koňského séra, Finkelstein v roce 1905 popsal letální reakci dítěte po požití kravského mléka (6, 9, 10).

Etymologie, zavedení pojmu anafylaxe, je spojena s konkrétním experimentem z počátku dvacátého století. Termín znamená „opak ochrany“. Název byl odvozen jako antonymus řeckého slova „phylaxis“ chránit. V této době vznikaly první očkovací postupy, pojem „profylaxe“ se užíval pro léčebný postup navozující ochranu lidského těla před různými zdroji infekce. Francouzští lékaři Charles Richet

a Paul Portier, kteří podnikli v roce 1901 na jachtě monackého prince Alberta I. oceánografickou výpravu, měli podobný záměr (5). Chtěli vyrobit očkovací látku proti toxinu mořských sasenek (medúz), které působily námořníkům nebo lidem koupajícím se v moři bolestivá popálení a někdy i celkové život ohrožující reakce. Z ulovených mořských živočichů extrahovali toxin, kterým se pak pokoušeli očkovat pokusná zvířata – psy. Bohužel injekce navodily opačný stav, který skončil letálně. Richet jej původně nazýval termínem afylaxe (opak fylaxe, ochrany), později, pro lepší výslovnost a srozumitelnost, byl zaveden pojem anafylaxe (obr. 1) (6).

Tolik krátký výlet do historie a ke vzniku pojmu anafylaxe. Tato práce si klade za cíl prezentovat současné informace o anafylaxi včetně navrhovaných fenotypů. V rámci terapeutických postupů je podrobně mapován význam včasného užití adrenalinu a jeho farmakologický profil.



KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Magdalena Herknerová, Ph.D., magdalenah@centrum.cz

Anacarde, s. r. o., ordinace alergologie a klinické imunologie, Pražská 1 616, 252 10 Mníšek pod Brdy

Cit. zkr: Med. praxi 2021; 18(2): 92–96

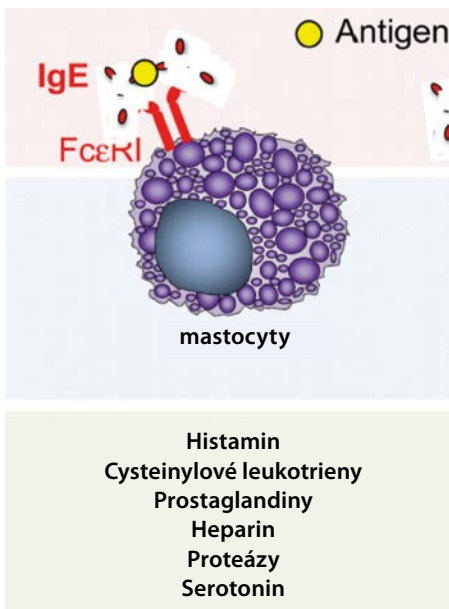
Článek přijat redakcí: 10. 3. 2021

Článek přijat k publikaci: 28. 3. 2021

Obr. 1. Poštovní známka vydaná při příležitosti 50. výročí plavby Ch. Richeta a P. Portiera (převzato z (6))



Obr. 2. Mechanismus klasické IgE dependentní anafylaktické reakce: antigen vyvolávající anafylaxi způsobí přemostění dvou sousedních molekul IgE, specifických pro antigen, které jsou navázané na své vysokoafinitní receptory na povrchu mastocytů; důsledkem je degranulace organel cytoplazmy a uvolnění mediátorů (volně dle (11))



Patofyziologie anafylaxe

Anafylaxe může vzniknout různými patofyziologickými mechanismy. Pokud je anafylaxe zprostředkována protilátkami typu IgE, mluvíme o pravé anafylaxi, v ostatních případech se jedná o reakce anafylaktoidní (6). Je třeba zdůraznit, že akutní terapeutický postup, jehož základem je polohování pacienta a časná intramuskulární aplikace adrenalinu, je identický. Recentní klasifikace fenotypů rozlišuje: 1) reakce podobná typu I, 2) reakce podobná cytokinové bouři, 3) smíšená reakce, 4) reakce mediovaná komplementem. Endotypy zahrnuté v těchto čtyřech fenotypech jsou definovány mediátory a efektorovými buňkami, které se na reakci účastní (1).

1. Reakce podobné typu I tvoří většinu anafylaktických reakcí a zahrnují imunologické i neimunologické mechanismy. Základním patofyziologickým mechanismem IgE dependentní klasické anafylaktické reakce je abnormální hypersenzitivní reakce charakterizovaná degranulací mastocytů a bazofilů, při které se uvolňuje histamin a jiné mediátory. Mastocyty, nesoucí na svém povrchu imunoglobuliny IgE specifické pro antigen vyvolávající anafylaxi (v důsledku předchozí senzibilizace tímto antigenem), jsou aktivovány vazbou tohoto antigenu na dvě sousední molekuly IgE. Tím dochází k přemostění IgE na povrchu efektorových buněk, jejich degranulaci a uvolnění preforovaných mediátorů, jako je histamin a některé proteázy současně *de novo* syntézou mediátorů (leukotrieny, prostaglandiny, cytokiny) (obr. 2) (11).

Zatím neexistuje dostatek důkazů o IgG-mediované anafylaxi u lidí (1, 11).

Některé léky mohou přímým neimunologickým mechanismem vyvolávat reakci podobnou typu I, například vankomycin, opiáty, fluorochinolony a myorelaxancia (1). Opiáty mohou vyvolat přímé uvolnění histaminu, pravděpodobně přes opioidní receptor na mastocytech. Vankomycin může způsobit tzv. „red man syndrome“ – „syndrom rudého muže“ calcium dependentním mechanismem aktivací fosfolipázy A a C, čímž dochází opět k degranulaci mastocytů a uvolnění histaminu (12).

2. Reakce podobná cytokinové bouři je způsobena uvolněním prozánětlivých mediátorů, jako tumor nekrotizující faktor 1 α (TNF- α), interleukin 1 β (IL-1 β), interleukin 6 (IL-6), k efektorovým buňkám patří monocyty, makrofágy a mastocyty. Vyvolávajícím faktorem těchto reakcí jsou nejčastěji chimérické, humanizované a humanní monoklonální protilátky biologické léčby a chemoterapeutika (1).
3. Smíšená reakce má znaky obou výše popsaných fenotypů a může být způsobena nejčastěji stejnými vyvolávajícími faktory jako reakce podobné cytokinové bouři (1).
4. Komplementem mediovaná anafylaktická reakce. Systém komplementu je humorální součást vrozené imunity, která je tvořena skupinou plazmatických proteinů, jejichž

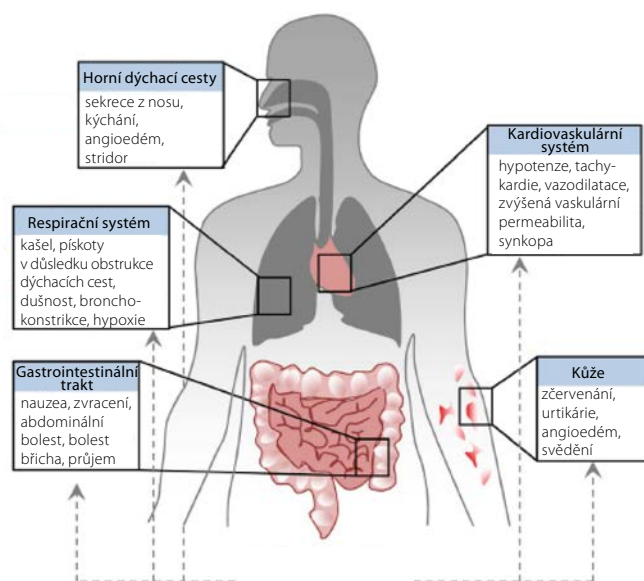
aktivace může probíhat různými cestami. Jedna z funkcí komplementu – významná v kontextu anafylaktické reakce – je tvorba membranolytických komplexů, které mohou aktivovat efektorové buňky. Anafylatoxiny – aktivované složky komplementu – C3a a C5a se naváží na své receptory na efektorových buňkách – mastocytech, bazofilech, monocytach/makrofázech, což vede k uvolnění histaminu a/nebo faktoru aktivujícího destičky (PAF, platelet activating factor). Terapeutické podávání imunoglobulinů může být provázeno rizikem vzniku imunitních komplexů nebo agregátů molekuly IgG, které jsou schopny aktivace komplementu-imunologické aktivace (13). Neimunologická aktivace komplementu může vyvolat anafylaktickou reakci například v souvislosti s hemodialýzou, infuzí liposomálních léků, rentgen kontrastních látek, infuze obsahující polyethylenglykol nebo amfifilní lipidy (například Cremophor EL – vehikulum pro propofol nebo paclitaxel) (1, 13).

Klinický obraz

Reakce anafylaktická i anafylaktoidní je závažný klinický stav, jehož příčinou je náhlé systémové uvolnění mediátorů žírných buněk a bazofilů (6, 7, 13). Akutní terapie vždy začíná polohováním pacienta a časnou intramuskulární aplikací adrenalinu, nejrychleji autoinjektorem (7). Uvolněné mediátory vyvolávají systémovou reakci, život ohrožující jsou zejména respirační a kardiovaskulární. Příznaky začínají krátce, během sekund až minut (nejčastěji do 30 minut) po kontaktu s vyvolávající příčinou, dochází k alergickému projevu na kůži, v dýchacím ústrojí, v trávicím systému a v krevním oběhu (6). Ke kožním příznakům patří kopřivka, svědění celotělové či jen dlaní a plosek nohou, erytém, otoky na kůži či na sliznicích (6, 7, 13). Gastrointestinální příznaky zahrnují nauzeu, zvracení, průjem. Mezi příznaky respiračního traktu patří dušnost, tíže na hrudi, bronchospasmus až astmatický záchvat. Kardiovaskulární příznaky představují hypotenzi, poruchy srdeční frekvence, mohou vyústit až v kardiovaskulární kolaps (obr. 3) (6, 7).

Kožní symptomatologie je nejčastější (84,1 %), zároveň je ale třeba poznamenat,

Obř. 3. Klinické příznaky v důsledku patofyziologických změn u anafylaxe, jak je zdůrazněno v textu, lékem první volby je aplikace adrenalinu autoinjektorem (převzato z (11))



Tab. 1. Farmakodynamické účinky adrenalinu (převzato z (6))

| Účinky adrenalinu – stimulace adrenergických receptorů | | | |
|--|--------------------------|---------------------------------|----------------------|
| α1 | α2 | β1 | β2 |
| ↑ vazokonstrikce | ↓ produkce inzulínu | ↑ pozitivní účinek inotropní | ↑ bronchodilatace |
| ↑ periferní cévní rezistence | ↓ uvolnění noradrenalinu | ↑ pozitivní účinek chronotropní | ↑ vazodilatace |
| ↓ edému sliznic | | ↑ pozitivní účinek dromotropní | ↑ glykogenolýza |
| | | koronarodilatační účinek | ↓ uvolnění mediátorů |

že právě absence kožních příznaků může být spojena s větší tíží klinických příznaků dalších orgánových systémů (respirační trakt, kardiovaskulární systém) a se závažným průběhem anafylaxe (1).

Nejzávažnějším projevem anafylaxe je anafylaktický šok. Asi v 10 % případů plně rozvinutého anafylaktického šoku končí život zástavou dechu a srdeční činnosti. Příčinou této zástavy bývá selhání krevního oběhu (anafylaktický šok je šokem distribučním v důsledku vazodilatace, která je způsobena uvolněnými mediátory) a hypoxie pro bronchospasmus či edém hrtanu (opět patofyziologický důsledek uvolněných mediátorů) (6).

V případě reakce podobné cytokinové bouři a smíšené reakce, které jsou zpravidla vyvolány chemoterapií či biologickou léčbou, mezi klinické příznaky patří i třesavka, horečka či bolest (1). Komplementem mediovaná reakce vyvolává krom jiných příznaků hypotenzi a desaturaci (1).

Asi ve 20 % případů jsou popisovány opožděné nebo bifázické reakce s nástupem

příznaků 8–12 hodin po úvodní atace. Je proto vždy nutné s touto variantou počítat v následné péči o pacienta (6, 7, 13).

Vyvolávající příčiny

Celoevropský registr závažných alergických reakcí, který mapoval případy 3 333 anafylaxí, ukázal jako nejčastější vyvolávající příčiny potraviny a jed blanokřídlého hmyzu a méně často léky (12). Většina reakcí proběhla během prvních 30 minut od expozice (80,5 %), odstup 4 hodiny a více byl zachycen většinou u polékových anafylaxí (6,7 %) (14).

Data z Evropského registru anafylaxe z let 2007 a 2015 o dětech a adolescentech popisují potraviny jako nejčastější vyvolávající příčinu (66 %), následovanou anafylaxí v důsledku alergie na jed blanokřídlého hmyzu (19 %). Kravské mléko a slepičí vejce byly převažující spouštěče ve skupině dětí do dvou let, lískový oříšek a kešu u předškoláků a arašíd napříč všemi věkovými kategoriemi (15). Ve skupině dospělých (18–64 let) a seniorů (> 65 let) byla nejčastější vyvolávající příčinou alergie na jed

blanokřídlého hmyzu, následována alergií na léky (nejčastěji antibiotika a analgetika), méně často příčinou byla potravinová alergie (16).

Idiopatická anafylaxe je diagnózou per exclusionem, která v sobě může skrývat systémovou mastocytózu (1).

Rizikové faktory a kofaktory

Někteří autoři považují „rizikové faktory“ za obecný termín označující jakýkoliv faktor, který může vést k závažnější alergické reakci včetně tzv. „agrujících faktorů“ – komorbidit a kofaktorů. V současnosti se dle dat z Evropského registru anafylaxe za nejdůležitější ukazatel zvýšeného rizika závažné anafylaxe považují vyšší věk a průvodní mastocytóza (1).

Rizikové faktory pro fatální anafylaxi lékové alergie jsou vyšší věk a kardiovaskulární onemocnění. V případě alergie na jed blanokřídlého hmyzu je to střední věk, mužské pohlaví, mastocytóza, kardiovaskulární onemocnění, bodnutí do hlavy (1, 17).

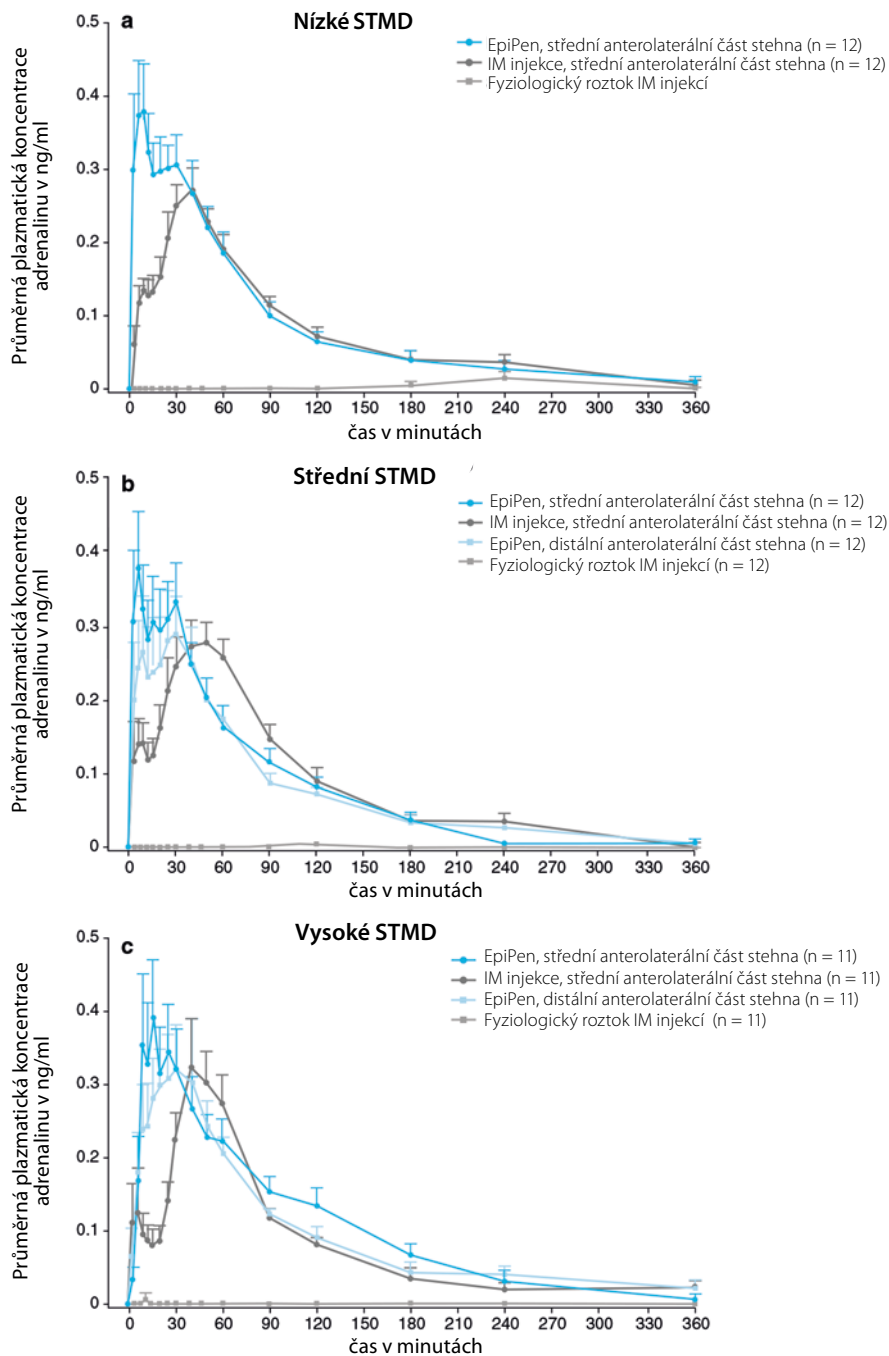
U potravinové alergie je rizikovým faktorem fatální anafylaxe opožděné podání adrenalinu, což je faktor ovlivnitelný a zřetelě hodný. Vzpřímená poloha pacienta je poměrně známým a dobře ovlivnitelným rizikovým faktorem (1).

Tzv. kofaktory mohou vysvětlit, proč může být alergen tolerován, vyvolat mírnou reakci nebo u stejného jedince indukovat anafylaxi. Kofaktory mohou mít dva různé účinky: a) snižovat práh, takže závažná alergická reakce je vyvolána menšími dávkami alergenu, nebo b) zvyšovat závažnost, kdy anafylaxe je vyvolána stejnou dávkou alergenu, která byla bez kofaktoru tolerována. Kofaktory hrají roli u dospělých ve 30 % a u dětí v 18 % případů (1). Nejčastější kofaktory anafylaxe jsou fyzická námaha, nesteroidní protizánětlivé léky, alkohol, menstruace, infekce, extrémní teplota vzduchu, abúzus kanabisu, stres (1, 7). Většina anafylaktických reakcí indukovaných fyzickou námahou je ve vztahu k požití potravin, na které je pacient alergický (FDEIA, food derived exercise induced anaphylaxis) (1).

Diagnostika

V akutním stavu je klíčové na anafylaxi pomyslet a léčit ji na základě anamnézy a klinického obrazu. Z laboratorních vyšetření by se v průběhu akutní fáze nabízelo stano-

Obr. 4. Plazmatická koncentrace adrenalinu stratifikovaná dle způsobu a místa podání pro pacienty tří skupin dle STMD: a) STMD < 15 mm, b) STMD 15–20 mm, c) STMD > 20 mm; skupině s STMD < 15 mm nebyl aplikován adrenalin do distální anterolaterální části stehna z bezpečnostních důvodů; vymezení chyby zobrazují standardní odchylku a průměr



EpiPen – autoinjektor EpiPen; IM – intramuskulární; STMD – vzdálenost mezi kůží a svalem (převzato z (18))

vení sérové hladiny histaminu jako hlavního mediátoru anafylaktické reakce. Průkaz jeho přítomnosti v odebraném vzorku krve je však obtížný z důvodu rychlé metabolizace v organismu. Hladina histaminu v plazmě sice narůstá do 5–10 minut po začátku anafylaxe, ale potom rychle klesá během 30–60 minut (6). Taktéž není jednoduché provést toto vyšetření technicky z důvodu uvolňování histaminu i po

odběru krve. Test, který je v diagnostice skutečně přínosný, je stanovení sérové tryptázy (1, 6, 7, 13). Hladina sérové tryptázy se zvyšuje do 60–90 minut a přetrvává 6 hodin (někdy se uvádí až 12 hodin) po epizodě. Výše její hladiny je přímo úměrná závažnosti/tíži anafylaxe. Při vyšetření v uvedeném intervalu lze dle výsledku usuzovat na přítomnost anafylaxe. Stanovení tryptázy je možné provést i po smrti

např. v kriminalistice pro diagnózu anafylaxe jako příčiny úmrtí z neznámých důvodů (6, 7, 13).

Alergologické vyšetření je indikováno až následně. Je ale velmi důležité z hlediska možných dlouhodobých terapeutických konsekvencí a eventuální možné prevence další anafylaktické reakce. V některých případech (například hmyzí, potravinové, latexové či lékové alergie) je možné dodatečně s odstupem několika týdnů po akutní příhodě potvrdit diagnózu pomocí jednoho či kombinace testů odbornosti alergologie a klinická imunologie (kožní testy, provokační testy, laboratorní vyšetření – stanovení specifického IgE proti extraktu alergenu či proti molekule alergenu). Stanovení bazální tryptázy je další užitečnou informací. Při podezření na systémovou mastocytózu probíhá diagnostika dále ve spolupráci s hematologem (1, 6, 13).

Léčba

Význam adrenalinového autoinjektoru

Včasná aplikace adrenalinu je spolu s polohováním pacienta do Trendelenburgovy polohy nejdůležitějším krokem v léčbě anafylaxe. Adrenalin představuje život zachraňující léčbu (1–5). Neexistuje žádná absolutní kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe (6, 13).

Adrenalin, hormon dřeně nadledvin, má silný sympatomimetický účinek na α i β -adrenerní receptory, což je významné hlavně pro kardiovaskulární systém a hladké svaly. Dilatace hladkých svalů je důležitá především pro bronchodilatační účinek adrenalinu v respiračním traktu.

Farmakodynamické účinky adrenalinu sumarizuje tabulka 1. Adrenalin zvyšuje krevní tlak svým přímým působením na myokard (účinek chronotropní a inotropní) a dále navozením vazokonstrikce v kůži, sliznicích a ledvinách. Adrenalin také zlepšuje koronární prokrvení (13).

Při správné intramuskulární injekci působí během několika sekund (7, 13). Vzhledem k požadavku rychlé léčebné intervence je doporučeno nejen v rámci samoléčby, ale i při lékařském zásahu podání adrenalinu v autoinjektoru v dávce 0,15 mg u dítěte s hmotností 7,5–25 kg, u osob těžších v dávce 0,3 mg, u dospělých pacientů až 0,5 mg i.m. do anterolaterální části střední třetiny stehenního svalu (7).

V případě klasické injekce se tamtéž aplikuje adrenalin natažený z ampule (1 : 1 000) v dávce 0,01 mg/1 kg, max. 0,5 mg (tj. 0,01 ml/1 kg, max. 0,5 ml). Tuto léčbu můžeme opakovat každých 5 minut v závislosti na klinickém stavu, pulsově frekvenci a výši krevního tlaku (7, 13).

Správnou dávkou adrenalinu ovlivňuje i síla a rychlost aplikace. Tato síla a rychlost závisí na průměru, délce jehly, stejně jako na charakteristice injekčního nástroje, tedy na mechanismu adrenalinového autoinjektoru (AAI) versus injekce manuální klasickou stříkačkou a jehlou (IM). Autoinjektor EpiPen injikuje dávku adrenalinu pomocí odpružené náplně (spring-loaded cartridge), kde se uplatňuje i tzv. propulzivní mechanismus autoinjektoru a kompresivní síla vyvinutá při aplikaci (18, 19, 20).

Studie Wormové a spol. mapovala účinnost adrenalinového autoinjektoru EpiPen a aplikace adrenalinu manuální klasickou stříkačkou a jehlou intramuskulárně u osob rozdělených do tří skupin vzhledem k jejich vzdálenosti mezi kůží a svaem (STMD, skin to muscle distance). Délka jehly autoinjektoru EpiPen (přibližně 16 mm) penetruje do stehenního svalu u většiny lidí (18). Účastníci studie byli ve věku 18–55 let, jejich Body Mass Index (BMI) se pohyboval v rozmezí 18–40 kg/m². Vzdálenost STMD byla stanovena ultrazvukem, účastníci byli na základě své STMD rozdělení do 3 skupin: STMD < 15 mm, STMD

15–20 mm, STMD > 20 mm. V každé skupině bylo 12 účastníků, minimální počet pro bioekvivalenční studie, s vyrovnaným zastoupením obou pohlaví.

Primárním cílem studie bylo stanovit rozdíly ve farmakokinetice adrenalinu po aplikaci 0,3 mg autoinjektorem EpiPen a po klasické aplikaci 0,3 mg adrenalinu IM. Vzhledem k tomu, že adrenalin je endogenní biogenní amin, aplikace fyziologického roztoku IM byla zařazena jako kontrola (18).

Dle studie Wormové a spol. vede aplikace adrenalinu pomocí AAI EpiPen k vyšší hladině adrenalinu v séru a k dřívějšímu dosažení této hladiny ve srovnání s klasickou aplikací adrenalinu IM. Navíc aplikace adrenalinu pomocí AAI EpiPen vede ke konzistentní systémové hladině adrenalinu bez ohledu na pacientovu vrstvu podkožního tuku (STMD) (obr. 4) (18). Limitací této studie je poměrně nízký počet účastníků. Studie ale prezentuje farmakologická data, která jen podporují význam a jednoduchost aplikace adrenalinu pomocí autoinjektoru. Ve vypjaté situaci život zachraňující léčby anafylaxe je každé zjednodušení, intuitivnost aplikace a časový „zisk“ pro pacienta maximálně žádoucí.

Další léčba

Další léčba by měla být zahájena až následně a neměla by nikdy nahrazovat aplikaci adrenalinu. Doporučené postupy se shodují

v polohování pacienta do Trendelenburgovy polohy viz výše, a podání infuze krystaloidů, inhalaci bronchodilatancií, inhalaci kyslíku. Podpůrnou úlohu mají antihistaminika, která mohou být užitečná v léčbě kožních příznaků, a kortikoidy, které mohou zabránit bifázické – opožděné reakci, ale žádný z těchto léků neřeší obstrukci dýchacích cest ani kolaps cirkulace, a proto nesmí být považovány za alternativu adrenalinu (1, 3, 4, 5, 6, 7).

Závěr

Anafylaxe je závažná systémová hypersenzitivní reakce, která postihuje více systémů organismu, může být způsobena řadou vyvolávajících faktorů a může být fatální. Příznaky začínají krátce, během sekund až minut (nejčastěji do 30 minut) po kontaktu s vyvolávající příčinou, dochází k systémovým alergickým projevům na kůži, v dýchacím ústrojí, v trávicím systému a v krevním oběhu (6, 7). Nejčastějšími vyvolávajícími faktory jsou potraviny, léky a hmyzí jedy. Základem život zachraňujícího terapeutického postupu je polohování pacienta a časná intramuskulární aplikace adrenalinu. Dle studie Wormové a spol. aplikace adrenalinu pomocí AAI EpiPen vede k vyšší hladině adrenalinu v séru a k dřívějšímu dosažení této hladiny ve srovnání s aplikací adrenalinu pomocí standardní intramuskulární jehly a stříkačky (18).

LITERATURA

1. Biló MB, Martini M, Tontini C. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol* 2021; 53(1): 4–17.
2. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, et al. WAO Anaphylaxis Committee. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J* 2019; 12(10): 100066.
3. Muraro A, Roberts G, Worm M, et al. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Eur An Allergy Clin Immunol* 2014; 69(8): 1026–1045.
4. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World allergy organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy J* 2020; 13: 100472. <http://doi.org/10.1016/j.wajou.2020.100472>
5. Simons FER, Arduzzo LRF, Bilss MB. World Allergy organization guidelines for the assesment and management of anaphylaxis, 2021. http://doi.org/10.1186/s13601_020_00333-y
6. Petřů V, Krčmová I. Anafylaxe – urgentní alergický stav. *Remedia* 2009; 19: 205–209.
7. Petřů V. ČSAKI – Doporučený postup léčby anafylaktické reakce – aktualizace 2019. *Alergie* 2019; 21: 216–219.

8. Panesar SS, Javad S, de Silva D, et al. EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Group. The epidemiology of anaphylaxis in Europe: a systematic review. *Allergy* 2013; 68(11): 1353–1361.
9. Fexner S. The pathologic changes caused by so called toxalbumins. *Med News* 1894; 65: 116–124.
10. Gottstein A. Über Toderfalle, welche bei der Anwendung des Diphteriaheilsersums beobachtet wurden sind. *Ther Mh* 1896; 10: 269–272.
11. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ, et al. The Pathophysiology of anafylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017; 140(2): 335–348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003.
12. Veien M, Szlam F, Holden JT, et al. Mechanisms of nonimmunological histamine and tryptase release from human cutaneous mast cells. *Anesthesiology* 2000; 92: 1074–1081.
13. Petřů V, Krčmová I. Anafylaktická reakce. Praha; Maxdorf 2006.
14. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy* 2014; 69(10): 1397–1404.

15. Ramsey NB, Guffey D, Anagnostou K, et al. Epidemiology of Anaphylaxis in Critically Ill Children in the United States and Canada. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2019; 7(7): 2241–2249.
16. Aurich S, Dolle-Bierke S, Francuzik W, et al. Anaphylaxis in Elderly Patients-Data From the European Anaphylaxis Registry. *Front Immunol* 2019; 10: 750.
17. Vachová M, Galanská R, Hanzlíková M. Prediktory těžkých systémových reakcí u pacientů s alergií na hmyzí jed. *Alergie Supplementum* 2018; 2(1): 45.
18. Worm M, Nguyen DT, Rackley R, et al. Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. *Clin Transl Allergy* 2020; 10: 21.
19. EpiPen-Souhrn údajů o přípravku. Sp. zn. suksl285593/2019, datum revize textu revize 2. 10. 2020.
20. Song TT, Worm M, Liebermann P. Anaphylaxis treatment: Current barriers to adrenaline auto-injector use. *Allergy* 2014; 69: 983–991.