

# Kliničke smjernice za liječenje anafilaksije i anafilaktičkog šoka

## Clinical Guidelines for the Management of Anaphylaxis and Anaphylactic shock

Lea Gvozdanović<sup>1</sup>, Željka Dragila<sup>2</sup>, Mia Hajnal<sup>3</sup>, Luka Maršić<sup>3</sup>, Ingrid Bošan Kilibarda<sup>4</sup>, Marinko Artuković<sup>5</sup>, Asja Stipić Marković<sup>6</sup>, Marina Ikić Matijašević<sup>7,8</sup>, Višnja Neseck Adam<sup>9,10\*</sup>

<sup>1</sup> Opća županijska bolnica Našice, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Našice, Hrvatska

<sup>2</sup> Klinički bolnički centar Osijek, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Osijek, Hrvatska

<sup>3</sup> Opća bolnica „Dr. Josip Benčević“, Objedinjeni hitni bolnički prijam, Slavonski Brod, Hrvatska

<sup>4</sup> HLZ – Hrvatsko društvo za hitnu medicinu, Zagreb, Hrvatska

<sup>5</sup> Hrvatski zavod za javno zdravstvo, Zagreb, Hrvatska

<sup>6</sup> Specijalna bolnica za plućne bolesti, Zagreb, Hrvatska

<sup>7</sup> Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za unutarnje bolesti, Zagreb, Hrvatska

<sup>8</sup> Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet, Zagreb, Hrvatska

<sup>9</sup> Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje, Zagreb, Hrvatska

<sup>10</sup> Sveučilište Josipa Jurja Strossmayera u Osijeku, Fakultet za dentalnu medicinu i zdravstvo Osijek, Osijek, Hrvatska

### \*Dopisni autor:

Prof. prim. dr. sc. Višnja Neseck Adam,  
dr. med.

Klinička bolnica „Sveti Duh“, Klinika za anesteziologiju, reanimatologiju i intenzivno liječenje  
Ul. Sveti Duh 64, 10000, Zagreb, Hrvatska  
E-mail: visnja.neseck@hotmail.com

<http://hrcak.srce.hr/medicina>

**Sažetak.** *Anafilaksija* je iznenadna, po život opasna reakcija preosjetljivosti s višeorganskim manifestacijama koja zahtijeva hitno zbrinjavanje. Na globalnoj razini, primjećuje se povećanje broja hospitalizacija zbog anafilaktičkog šoka, posebno kod djece. Unatoč ovom porastu, smrtnost ostaje stabilna ili čak pokazuje tendenciju smanjenja, procjenjujući u rasponu od 0,5 do 1,0 smrti na milijun stanovnika. Reakcija preosjetljivosti javlja se kao odgovor na alergen pri čemu su najčešći uzročnici nutritivni alergeni, ubodi insekata i lijekovi. Anafilaktički šok, kao najteži oblik anafilaksije, karakterizira značajan pad krvnog tlaka koji može dovesti do cirkulacijskog zatajenja. Za uspješno liječenje ključno je pravovremeno prepoznavanje simptoma, prekidanje kontakta s alergenom te brza primjena odgovarajuće medikamentozne terapije. Adrenalin se smatra prvim i najvažnijim lijekom u liječenju anafilaktičnog šoka, stoga njegova primjena ne smije biti odgođena. Cilj je ovih kliničkih smjernica prikazati klinički postupnik dijagnostike i liječenja anafilaksije i anafilaktičnog šoka.

**Ključne riječi:** adrenalin; anafilaksija; smjernice; šok

**Abstract.** Anaphylaxis is a sudden, life-threatening hypersensitivity reaction with multi-organ manifestations that requires urgent intervention. Globally, there is an observed increase in hospitalizations due to anaphylactic shock, particularly in children. Despite this increase, mortality rates remain stable or even show a tendency to decrease, estimated within the range of 0.5 to 1.0 deaths per million populations. Hypersensitivity reactions occur in response to an allergen, with the most common causes being nutritional allergens, insect bites, and medications. Anaphylactic shock, as the most severe form of anaphylaxis, is characterized by a significant decrease in blood pressure that can lead to circulatory failure. The key to successful treatment is timely recognition of symptoms, cessation of contact with the allergen and rapid application of appropriate medical therapy. Adrenaline (epinephrine) is considered the first and most important drug in the treatment of anaphylactic shock; therefore, its administration must not be delayed. The aim of these clinical guidelines is to present a recommended algorithm for the diagnosis and treatment of anaphylaxis and anaphylactic shock.

**Keywords:** anaphylaxis; epinephrine; shock; standards

## UVOD

*Anafilaksija* je iznenadna, po život opasna reakcija preosjetljivosti s višeorganskim manifestacijama koja zahtijeva hitno medicinsko zbrinjavanje. Anafilaktički šok, kao najteži oblik anafilaksije, karakterizira značajan pad krvnog tlaka koji može dovesti do cirkulacijskog zatajenja. Adrenalin se smatra prvim i najvažnijim lijekom u liječenju anafilaksije, međutim u terapijskom pristupu još se uvijek raspravlja o dvama osnovnim problemima: neodgovarajućoj dozi i mjestu primjene adrenalina. Naime, doza i put primjene adrenalina koji se koriste u liječenju srčanog zastoja razlikuju se od onih koji se koriste u anafilaksiji<sup>1</sup>. Unatoč brojnim smjernicama, najmanje 50 % anafilaktičkih reakcija ne liječi se odgovarajućom dozom adrenalina, a često se i nedovoljno prepoznaje<sup>2</sup>. Nedoumice u načinu primjene adrenalina posebno su izražene među mladim liječnicima u hitnoj službi. Unatoč tome što bi većina mladih liječnika, njih 94 %, primijenila adrenalin kao lijek izbora u anafilaktičkom šoku, samo ga 16,8 % primjenjuje prema preporukama važećih smjernica<sup>3</sup>. Zbog navedenog Hrvatsko društvo za hitnu medicinu na svojoj godišnjoj skupštini 13. prosinca 2022. donijelo je odluku o izradi hrvatskih smjernica. Cilj je ovog članka prikazati kliničke smjernice za zbrinjavanje bolesnika s anafilaktičkom reakcijom u Republici Hrvatskoj. Kliničke smjernice nastale su u suradnji Hrvatskog društva za hitnu medicinu i Hrvatskog društva za alergologiju i kliničku imunologiju Hrvatskog liječničkog zbora. Temelje se na smjernicama za liječenje anafilaksije Europskog vijeća za reanimatologiju (engl. *European Resuscitation Council*; ERC)<sup>4</sup> iz 2021. godine koje su obrađene u okviru Zastojca srca u posebnim okolnostima, smjernicama Europske akademije za alergiju i kliničku imunologiju (engl. *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*; EAACI)<sup>5</sup> iz 2021. godine, smjernicama Britanskog vijeća za reanimatologiju (engl. *Resuscitation Council UK*)<sup>6</sup> iz 2021. godine te podatcima elektronskog ekspertnog sustava UpToDate<sup>®7</sup>. Izrada smjernica temeljena je na sustavnom pregledu znanstvene i stručne literature te kliničkim iskustvima članova radne skupine u svrhu definiranja, dijagnostike i liječenja anafilaksije i anafilaktičkog šoka. Izrada smjernica nije financijski potpomognuta.

## ANAFILAKSIJA

### Definicija

Anafilaksija predstavlja najtežu kliničku sliku akutnih sustavnih alergijskih reakcija. Radna skupina za anafilaksiju Svjetske alergološke organizacije<sup>8</sup> (engl. *The World Allergy Organisation Anaphylaxis Committee*) definira anafilaksiju kao ozbiljnu sistemsku reakciju preosjetljivosti koja obično brzo nastupa i može uzrokovati smrt. Teš-

Adrenalin se smatra prvim i najvažnijim lijekom u liječenju anafilaksije i njegova primjena ne smije biti odgođena. Unatoč brojnim smjernicama, najmanje 50 % anafilaktičkih reakcija ne liječi se odgovarajućom dozom adrenalina, a često se i nedovoljno prepoznaje.

ku anafilaksiju karakterizira potencijalno po život opasan poremećaj dišnog puta, disanja i/ili cirkulacije, a može se dogoditi bez prisutnosti tipičnih kožnih promjena.

### Epidemiologija

Prema izvješću Europske akademije za alergologiju i kliničku imunologiju učestalost anafilaksije procjenjuje se na 1,5 – 7,9 na 100 000 stanovnika u Europi<sup>9</sup>. Na globalnoj razini danas se bilježi porast broja hospitalizacija zbog anafilaktičkog šoka koje su najčešće potaknute hranom, lijekovima ili ubodima insekata, osobito u djece<sup>10</sup>. Unatoč ovom porastu, smrtnost ostaje stabilna ili čak pokazuje tendenciju smanjenja, procjenjujući u rasponu od 0,5 do 1,0 smrti na milijun stanovnika<sup>11</sup>.

### Patofiziologija

Patofiziologija anafilaksije uključuje složene biološke procese koji nastaju kao odgovor na reakciju imunološkog sustava na alergen. Anafilaktična reakcija je reakcija preosjetljivosti uzrokovana imunoglobulinom E (IgE), što je čini prvim tipom imunosne reakcije. IgE protutijela, stvorena tijekom ranijeg kontakta s antigenom, pri ponovnom kontaktu uzrokuju aktivaciju mastocita i bazofila, što dovodi do opsežnog otpuštanja upalnih medijatora. Najvažniji upalni medijatori su histamin, prostaglandin D, leukotrieni, tumor-nekrotiziraju-

ći čimbenik alfa (engl. *Tumour Necrosis Factor alpha*; TNF- $\alpha$ ) i triptaze<sup>12</sup>.

Histamin je najznačajniji medijator koji uzrokuje tipične simptome anafilaksije. Vežanjem na histaminske receptore na ciljnim stanicama izaziva niz fizioloških učinaka: uzrokuje vazodilataciju i bronhokonstrikciju, povećava propusnost kapilara, a djelovanjem na srce može izazvati tahikardiju. Prostaglandin D izaziva bronhokonstrikciju, potiče vazokonstrikciju u srcu i plućima te perifernu vazodilataciju. Leukotrieni uzrokuju bronhokon-

Procjena simptoma i znakova anafilaksije temelji se na ABCDE pristupu. U više od 50 % slučajeva zahvaćen je dišni put i/ili cirkulacija, a simptomi nastaju iznenada i naglo.

strikciju i povećavaju propusnost krvnih žila, dok TNF- $\alpha$  aktivira neutrofile što dovodi do povećanja opće upalne reakcije. Iako biološka funkcija triptaze u anafilaksiji nije u potpunosti razjašnjena, smatra se da pridonosi aktivaciji mastocita, propusnosti kapilara i bronhokonstrikciji, a povišene vrijednosti koriste se kao dijagnostički laboratorijski pokazatelj anafilaksije<sup>13,14</sup>.

## DIJAGNOSTIKA

### Prepoznavanje anafilaksije

Anafilaksija je klinička dijagnoza, stoga nisu potrebne laboratorijske pretrage ili druga dijagnostika u akutnoj fazi. S obzirom na varijabilnu kliničku sliku, značajan broj bolesnika ne primi odgovarajuću terapiju jer se anafilaksija ne prepoznaje. Procjena simptoma i znakova anafilaksije

temelji se na ABCDE pristupu. U više od 50 % slučajeva zahvaćen je dišni put i/ili krvotok, a simptomi nastaju iznenada i naglo (Tablica 1).

U sklopu sustavne reakcije, anafilaktična reakcija može se odraziti i na neurološki sustav (D).

Naime, zbog smanjenog dotoka krvi u mozak ili lokalnog djelovanja medijatora alergijske reakcije mogu se pojaviti simptomi kao što su glavobolja, nemir, konfuzija ili gubitak svijesti.

Iako predstavljaju jednu od karakteristika anafilaksije, promjene na koži i sluznicama (E) same po sebi nisu znak anafilaksije i mogu biti odsutne u do 20 % reakcija<sup>15</sup>. Ako su prisutne, variraju od lokaliziranog crvenila, angioedema i generalizirane urtikarije. Angioedem zahvaća rahla tkiva, najčešće se radi o kaptima ili usnama, a u težim slučajevima može zahvatiti i jezik te uvulu. Nedoumice u prepoznavanju anafilaksije mogu nastati kod bolesnika sa sistemskom reakcijom koja u konačnici nije anafilaksija. Generalizirana urtikarija i angioedem ne smatraju se anafilaksijom u odsustvu životno ugrožavajućih čimbenika (poremećaji dišnog puta i/ili disanja i/ili cirkulacije). Međutim, u slučaju nedoumice, preporuka je ordinirati intramuskularno adrenalin i pozvati pomoć.

Anafilaksija se može odraziti i na gastrointestinalni sustav sa simptomima poput mučnine, povraćanja i bolova u trbuhu koji su češći u sklopu sustavne reakcije kod uboda insekata, zmijskih ugriza i parenteralne primjene lijeka.

### Dijagnoza anafilaksije vrlo je vjerojatna u slučaju:

- 1) naglog nastanka poremećaja dišnog puta i/ili disanja i/ili cirkulacije
- 2) promjena na koži i/ili sluznicama (crvenilo, urtikarija, angioedem) – same po sebi NISU znak anafilaksije; odsutne su u do 20 % reakcija<sup>14</sup>.

Tablica 1. Simptomi i znakovi anafilaksije<sup>6</sup>

Dišni put / Airway – A	Disanje / Breathing – B	Krvotok / Circulation – C
Otok dišnog puta	Kašalj	Blijeda, obojena koža
Otežano disanje/gutanje	Bronhospazam	Tahikardija
Promuklost	Uporaba pomoćne respiratorne muskulature	Hipotenzija
Stridor	Hipoksemija (SpO <sub>2</sub> < 94 %)	Omaglica/sinkopa
	Zatajenje disanja	Aritmija
		Srčano zatajenje

## Triptaza

Enzimski triptaza u velikim je količinama pohranjena u sekretornim granulama mastocita. Smatra se biljegom aktivacije mastocita pod utjecajem specifičnog alergena. Normalna koncentracija triptaze u serumu manja je od  $13 \mu\text{g/L}$ <sup>16</sup>. Iako određivanje serumske koncentracije triptaze neće pridonijeti dijagnostici anafilaksije u akutnoj fazi, povišene vrijednosti mogu pomoći prilikom potvrde dijagnoze. Vršna vrijednost triptaze u serumu nastaje pola sata do dva sata nakon početka simptoma anafilaksije, stoga je preporuka uzeti prvi uzorak seruma u istom vremenskom okviru<sup>17</sup>. Drugi uzorak potrebno je uzeti 24 sata nakon potpunog povlačenja simptoma, čime se dobiva osnovna vrijednost triptaze. Vrijednost triptaze pola sata do dva sata nakon početka reakcije koja je veća od  $1,2 \times$  osnovna vrijednost triptaze +  $2 \mu\text{g/L}$ , podupire dijagnozu anafilaksije<sup>18</sup>. Povišena osnovna vrijednost triptaze može biti povezana s patološkom funkcijom mastocita što predisponira takve pojedince većem riziku od anafilaksije kao odgovor na neke okidače<sup>19,20</sup>.

Serumske triptaze nisu uvijek povišene u anafilaksiji, osobito kod djece, stoga izostanak povišenih vrijednosti triptaza ne isključuje postojanje anafilaksije<sup>21</sup>. Važno je naglasiti da uzimanje uzorka seruma za određivanje vrijednosti triptaza ne smije odgoditi primjenu adrenalina gdje je potrebno.

### Diferencijalna dijagnoza anafilaksije

Diferencijalna dijagnoza anafilaktične reakcije obuhvaća stanja kao što su vazovagalna sinkopa, ishemijska miokarda, poremećaj srčanog ritma, teška astma, epiglotitis, hereditarni angioedem te opstrukcija dišnog puta stranim tijelom<sup>22</sup>.

## POČETNO ZBRINJAVANJE ANAFILAKSIJE

### Algoritam liječenja anafilaksije

U slučaju pojave anafilaktičke reakcije bez odgode treba započeti mjere suzbijanja i zaustavljanja reakcije (Slika 1):

1. Prepoznati anafilaksiju.
2. Pozvati pomoć.
3. Zaustaviti izlaganje alergenu.
4. Primijeniti adrenalin  $0,5 \text{ mg}$  intramuskularno u područje srednje trećine anterolateralnog

dijela natkoljenice. Ponoviti primjenu nakon 5 min ako nema odgovora na prethodnu primjenu.

5. Osigurati optimalan položaj bolesnika.
6. Služeći se ABCDE pristupom na vrijeme ispraviti odstupanja vitalnih pokazatelja.
7. Rano primijeniti bolus tekućine i pratiti odgovor.
8. Razmotriti primjenu glukagona u bolesnika koji uzimaju beta-blokatore.
9. Razmotriti intravensku primjenu adrenalina kao kontinuiranu infuziju ili bolus ( $20 - 50 \text{ mcg}$ ) u slučaju refraktorne anafilaksije.
10. Razmotriti primjenu vazopresora kod refraktorne anafilaksije.
11. U slučaju srčanog zastoja započeti kardiopulmonalnu reanimaciju prema protokolu za napredno održavanje života (engl. *Advanced life support*; ALS).

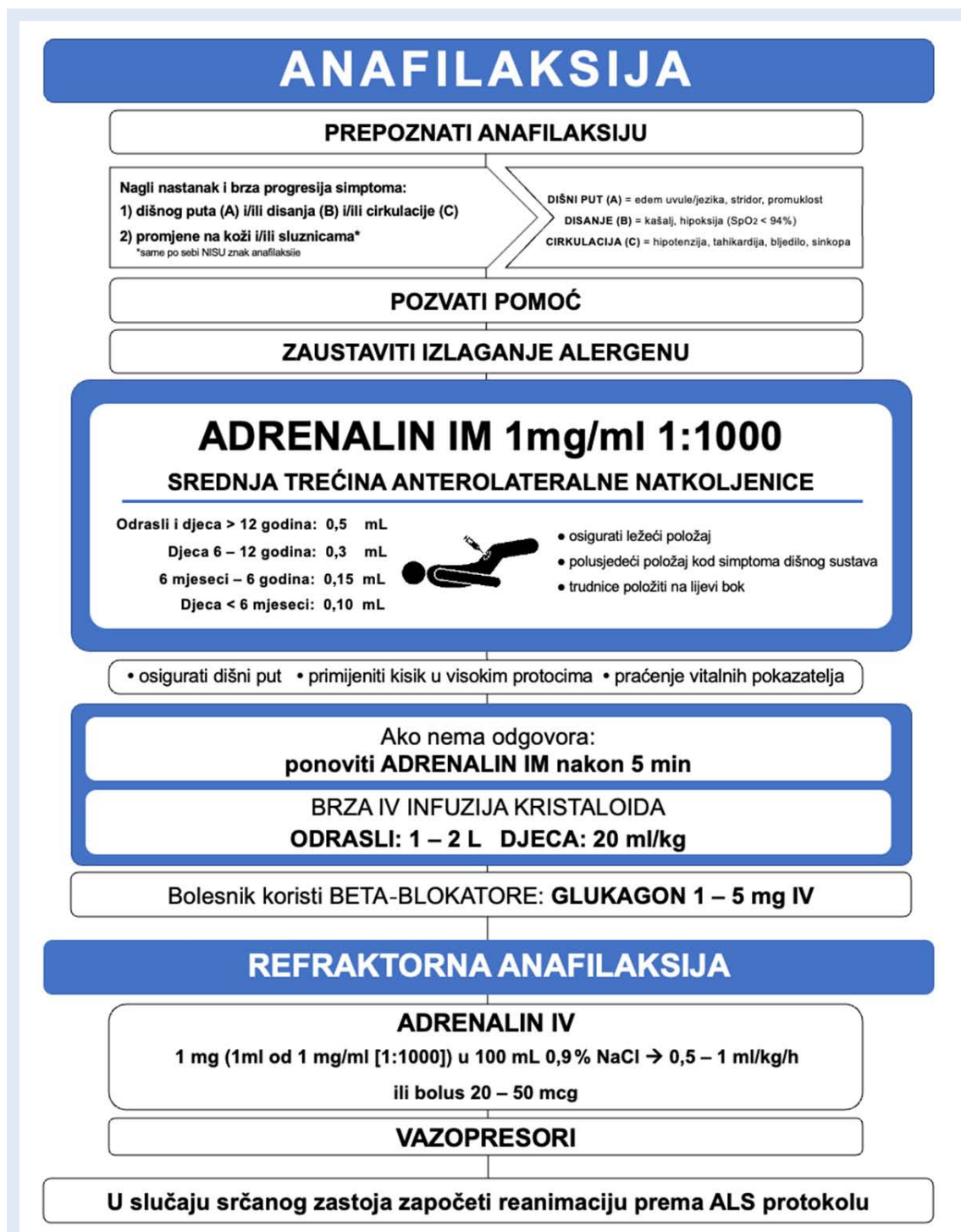
### Položaj bolesnika

- Bolesnik s akutnom reakcijom ne smije stajati ili hodati.
- Kod poremećaja cirkulacije treba osigurati položaj s podignutim nogama ili bez podignutih nogu kako bi se osigurao odgovarajući venski priljev.
- Osobe sa simptomima dišnog sustava mogu preferirati polusjedeći položaj s podignutim nogama.
- Osobe koje su bez svijesti i dišu, treba postaviti u bočni položaj.
- Trudnice treba postaviti na lijevi bok kako bi se izbjegla aortokavalna kompresija.

## LIJEKOVI U POČETNOM ZBRINJAVANJU ANAFILAKSIJE

### Adrenalin

Adrenalin je potrebno primijeniti svim pojedincima sa simptomima anafilaksije (poremećaj dišnog puta i/ili disanja i/ili cirkulacije) ili sumnjom na njih. Intramuskularna primjena adrenalina prvi je izbor liječenja anafilaksije, čak i ako je intravenski pristup dostupan, dobro se podnosi i ima minimalan rizik za osobu koja ima alergijsku reakciju<sup>23</sup>. Intramuskularna primjena ima nekoliko prednosti: sigurnija je od intravenske primjene, ne zahtijeva intravenski pristup i jednostavnija



Slika 1. Algoritam liječenja anafilaksije<sup>4,6,7</sup>

IM – intramuskularno; IV – intraveniski; NaCl – natrijev klorid; ALS – napredno održavanje života (engl. *Advanced life support*; ALS)

je za primjenu. S obzirom na to da je vrijeme nastupa djelovanja adrenalina 3 – 5 minuta, u slučaju izostanka učinka ista se doza može ponoviti za pet minuta. Ako značajke anafilaksije potraju unatoč dvjema dozama intramuskularno primije-

njenog adrenalina, potrebno je slijediti algoritam refraktorne anafilaksije. U slučaju srčanog zastoja adrenalin se primjenjuje intraveniski prema ALS protokolu. Put primjene adrenalina je intramuskularno područje srednje trećine anterolateral-



nog dijela natkoljenice. Doza za odrasle i djecu prikazana je u Tablici 2. Posebna doza adrenalina sada je uključena za djecu mlađu od šest mjeseci.

### Inhalacijski adrenalin

Inhalacije adrenalina mogu biti učinkovite kao dodatak liječenju kod sumnje na opstrukciju gornjih dišnih puteva uzrokovanih otokom grkljana i/ili ždrijela, ali samo nakon početnog liječenja adrenalinom intramuskularno, a ne kao supstitucijska terapija. Preporučena doza za odrasle i školsku djecu iznosi 5 mg, a predškolsku djecu 2,5 mg adrenalina od 1 mg/ml (1 : 1000) uz isporuku putem nebulizatora zajedno s kisikom.

### Kisik

Inicijalno je potrebno primijeniti visoke koncentracije kisika putem maske sa spremnikom. Kad je moguće, potrebno je prilagoditi koncentraciju udahnutog kisika kako bi se postigla zasićenost 94 – 98 %. Kod bolesnika kod kojih postoji rizik od hiperkapničnog respiratornog zatajenja, potrebno je prilagoditi ciljni raspon 88 – 92 %.

### Nadoknada volumena

Zbog povećane propusnosti krvnih žila tijekom anafilaktičke reakcije, javlja se značajan gubitak tekućine koji može dovesti do hipotenzije i/ili šoka. Važno je uspostaviti intravenski put i primijeniti brzi bolus kristaloidnih otopina, bez glukoze, poput fiziološke otopine ili balansirane otopine elektrolita. U slučaju da postavljanje intravenske linije nije moguće, prednost se daje intraosealnom pristupu. Reanimaciju tekućinom potrebno je započeti u hipotenzivnih bolesnika ili kod neadekvatnog odgovora na početnu primjenu intramuskularnog adrenalina u brzom bolus-dozu od 1 do 2 L kod odraslih, odnosno 20 ml/kg kod djece tijekom 5 – 10 minuta.

Koloidne otopine ne preporučuju se za liječenje anafilaksije, a i prepoznate su kao mogući uzrok anafilaksije. Potrebno je zaustaviti koloidnu infuziju kod pacijenta sa sumnjom na anafilaksiju<sup>24</sup>.

### Antihistaminici i kortikosteroidi

Antihistaminici i kortikosteroidi (npr. hidrokortizon) više se ne preporučuju u početnoj fazi liječenja jer njihova uporaba nema učinka na liječenje životno ugrožavajućih simptoma anafilaksije i če-

Tablica 2. Intramuskularna primjena adrenalina<sup>6</sup>

	Doza adrenalina	Ampula adrenalina 1mg/ml (1 : 1000)
Odrasli i djeca > 12 godina	0,5 mg	0,5 ml
6 – 12 godina	0,3 mg	0,3 ml
6 mjeseci – 6 godina	0,15 mg	0,15 ml
< 6 mjeseci	0,10 mg	0,10 ml

sto odgađa primjenu adrenalina, čime se povećava rizik od smrtnog ishoda.

### Glukagon

Adrenalin može biti manje učinkovit u bolesnika liječenih beta-blokatorom<sup>25</sup>. U tom slučaju indicirano je titrirati intravenski glukagon u dozi 1 – 5 mg kod odraslih, odnosno 20 – 30 mcg/kg (do ukupno 1 mg) u djece, tijekom pet minuta. Zbog inotropnog i kronotropnog učinka koji nije posredovan beta-receptorima, glukagon može poboljšati hemodinamiku u bolesnika u teškom anafilaktičkom šoku otpornom na infuziju adrenalina. U slučaju neadekvatnog odgovora na inicijalnu dozu glukagona preporuka je nastaviti titrirati 5 – 15 mcg/min do zadovoljavajućeg učinka. Brza primjena glukagona može izazvati povraćanje, stoga je zbrinjavanje dišnog puta, primjerice postavljanjem u bočni položaj, važno kod bolesnika s poremećajem stanja svijesti.

### Inhalacijski beta-2 agonisti

Beta-2 agonisti (npr. salbutamol i/ili ipratoprij) mogu se primijeniti kao dodatak liječenju perzistirajućih simptoma donjeg dijela dišnog sustava uzrokovanih anafilaksijom, no tek nakon početne primjene intramuskularnog adrenalina.

## REFRAKTORNA ANAFILAKSIJA

Stanje kod kojeg ne dolazi do poboljšanja simptoma anafilaksije nakon primijenjene dvije intramuskularne doze adrenalina naziva se refraktorna anafilaksija. Značajan broj anafilaktičkih reakcija pokazuje dobar odgovor na početno liječenje intramuskularnom dozom adrenalina, oko 10 % bolesnika trebat će drugu dozu, a njih 2,2 % više od dvije doze<sup>6</sup>. Učestalost refraktorne anafilaksije procjenjuje se na 5 % svih anafilaktičkih reakcija i najčešće se događa kao komplikacija opće ane-

stezije ili pri alergijama na kontrastna sredstva<sup>26</sup>. Refraktorna anafilaksija tijekom anestezije često se ne očituje uobičajenom kliničkom slikom. Rani znak anafilaksije može biti kapnometrijski pad krajnje koncentracije ugljikova dioksida na kraju izdisaja (engl. *End-tidal carbon dioxide*;  $ETCO_2$ )<sup>27</sup>. Stoga, u situaciji prepoznavanja simptoma anafilaksije važno je što prije započeti intramuskularnu primjenu adrenalina jer svako odgađanje povećava rizik od razvoja refraktorne anafilaksije<sup>28</sup>.

### TERAPIJA REFRAKTORNE ANAFILAKSIJE

#### Adrenalin

Kontinuirana intravenska infuzija adrenalina u razrijeđenju indicirana je u bolesnika kod kojih ne dolazi do poboljšanja respiracijskih i/ili kardiovaskularnih simptoma unatoč primjeni dviju intramuskularnih doza adrenalina. Intravensku bolus-dozu adrenalina 20 – 50 mcg moguće je primijeniti do uspostavljanja kontinuirane intravenske infuzije. Obavezan je stalni nadzor vitalnih pokazatelja. U slučaju da nije moguće primijeniti adrenalin intravenskim putem, preporuka je nastaviti ga primjenjivati intramuskularno svakih pet minuta dok postoje po život opasni respiracijski ili kardiovaskularni simptomi.

**Način primjene: 1 mg adrenalina (1ml od 1 mg/ml [1 : 1000]) razrijediti u 100 ml 0,9 % natrijevog klorida.**

U djece i odraslih započeti s 0,5 – 1,0 ml/kg/h ovisno o težini reakcije:

- umjerena reakcija: 0,5 ml/kg/h
- teška reakcija: 1 ml/kg/h

Dozu adrenalina potrebno je titrirati prema odgovoru, ciljajući na najnižu učinkovitu brzinu. Stanje dinamičke ravnoteže postiže se 5 – 10 minuta nakon promjene brzine infuzije. Tahikardija, tremor, bljedilo s normalnim ili povišenim krvnim tlakom mogu ukazivati na prekomjernu dozu adrenalina prilikom čega je potrebno smanjiti brzinu ili zaustaviti infuziju. Kako se simptomi poboljšavaju, potrebno je smanjiti brzinu infuzije, ciljajući na 50 % početne brzine. Jedan sat nakon nestanka svih simptoma i znakova, postupno treba smanjiti brzinu infuzije tijekom 30 minuta do potpunog prekida infuzije.

#### Nadoknada volumena

Za nadoknadu volumena, preporučuje se početi s bolus-dozom intravenskih balansiranih otopina od 500 do 1000 ml kod odraslih i 10 do 20 ml/kg kod djece te ponavljati po potrebi. Kod teškog oblika anafilaktičkog šoka ponekad su potrebne velike doze, čak do 7 L kod odraslih i 100 ml/kg kod djece. U takvim slučajevima preporučuje se primjena balansiranih otopina elektrolita zbog smanjenja rizika od razvoja hiperkloremijske acidoze koja može nastati prilikom primjene fiziološke otopine.

**Tablica 3.** Potrebna duljina opservacije bolesnika nakon povlačenja simptoma anafilaksije<sup>6</sup>

Brzi otpust – 2 h	Minimalna opservacija od 6 h	Minimalna opservacija od 12 h
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zadovoljavajući odgovor na pojedinačnu dozu adrenalina danu unutar 30 minuta od početka reakcije</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• potreba za dvjema dozama intramuskularnog adrenalina za povlačenje simptoma</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• teška reakcija koja zahtijeva više od dviju doza intramuskularnog adrenalina</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• simptomi anafilaksije su se potpuno povukli</li> </ul>	ILI <ul style="list-style-type: none"> <li>• pojava bifazične reakcije u anamnezi</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesnik ima tešku astmu ili se anafilaksija prezentirala teškim poremećaja dišnog sustava</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesnik ima dostupan autoinjektor adrenalina koji zna koristiti</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• mogućnost kontinuirane apsorpcije alergena, npr. lijekovi s produljenim otpuštanjem</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• dostupno je adekvatno praćenje nakon otpusta</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• bolesnik se javio kasno u noći ili postoji mogućnost da neće moći reagirati na pogoršanje simptoma</li> <li>• bolesnici koji žive u mjestima gdje je otežan pristup hitnoj medicinskoj pomoći</li> </ul>

## Vazopresori

U slučaju da intravenska doza adrenalina ne dovede do stabilizacije krvnog tlaka, kao druga linija mogu se uvesti noradrenalin i/ili vazopresin. Dozu vazopresora treba titrirati prema kliničkom učinku uz intenzivan monitoring vitalnih parametara.

### OTPUST I PRAĆENJE BOLESNIKA

Unatoč početnom povlačenju simptoma i znakova anafilaksije, postoji mogućnost njihova ponovnog nastanka u obliku bifazične reakcije, bez ponovnog izlaganja okidaču. Pojavljuje se u oko 5 % bolesnika<sup>29</sup>. Odgođena primjena adrenalina u početnom zbrinjavanju anafilaksije (više od 30 minuta od pojave simptoma) povezana je s većom učestalosti bifazične reakcije<sup>30</sup>. Ne postoji pouzdan način predikcije nastanka bifazične reakcije, a vrijeme do ponovne pojave simptoma procjenjuje se unutar 12 sati u 50 % slučajeva<sup>29,31</sup>. Smrtni je ishod rijedak. Odluka o daljnjem liječenju i dužini opservacije ovisi o nekoliko čimbenika koji su prikazani u Tablici 3.

Prilikom otpusta iz bolnice preporuka je objasniti bolesniku sljedeće:

- informacije o anafilaksiji, uključujući simptome i znakove
- informacije o riziku od nastanka bifazične reakcije i jasnu uputu za ponovno javljanje u hitnu službu u slučaju njezine pojave
- preporuku za uvođenje autoinjektora adrenalina ili zamjenu prethodno iskorištenog
- informacije o zbrinjavanju anafilaksije (uporaba autoinjektora i poziv u pomoć)
- demonstrirati pravilnu upotrebu autoinjektora
- savjet kako izbjeći suspektne okidače anafilaktičke reakcije
- preporuku za pregled kod alergologa.

**Izjava o sukobu interesa:** Autori izjavljuju kako ne postoji sukob interesa.

### LITERATURA

1. Soar J, Deakin CD, Nolan JP, Perkins GD, Yeung J, Couper K et al. Adult advanced life support Guidelines Key points. *Resuscitation* 2021;161:115-151.
2. Patel N, Chong KW, Yip AYG, Ierodiakonou D, Batra J, Boyle R et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol* 2021;148:1307-1315.
3. Jose R, Clesham GJ. Survey of the use of epinephrine (adrenaline) for anaphylaxis by junior hospital doctors. *Postgrad Med J* 2007;83:610-1.
4. Perkins GD, Graesner J, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation* 2021;161:1-60.
5. Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V, DunnGalvin A, Garvey LH et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology, Food Allergy, Anaphylaxis Guidelines Group. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy* 2022;77:357-377.
6. Resuscitation Council UK [Internet]. London: Emergency treatment of anaphylaxis, c2014-2024 [cited 2024 Jan 11]. Available from: [chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.resus.org.uk/sites/default/files/2021-05/Emergency%20Treatment%20of%20Anaphylaxis%20May%202021\\_0.pdf](chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.resus.org.uk/sites/default/files/2021-05/Emergency%20Treatment%20of%20Anaphylaxis%20May%202021_0.pdf).
7. Campbell RL, Kelso JM. Anaphylaxis: Emergency treatment. In: UpToDate, Walls RM, Randolph AG eds. UpToDate [Internet]. Waltham, MA: UpToDate; 2023 [cited 2024 Jan 11]. Available from: [https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment?topicRef=106778&source=see\\_link](https://www.uptodate.com/contents/anaphylaxis-emergency-treatment?topicRef=106778&source=see_link).
8. Cardona V, Ansotegui I, Ebisawa M, Yehia E, Montserrat F, Fineman S et al. Anaphylaxis Guidance 2020. *World Allergy Organ J* 2020;13:100472.
9. Dodd A, Hughes A, Sargant N, Whyte AF, Soar J, Turner PJ. Evidence update for the treatment of anaphylaxis. *Resuscitation* 2021;163:86-96.
10. Turner PJ, Campbell DE, Motosue MS, Campbell RL. Global trends in anaphylaxis epidemiology and clinical implications. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1169-1176.
11. Pouessel G, Alonzo S, Divaret-Chauveau A, Dumond P, Bradatan E, Liabeuf V et al. Fatal and near-fatal anaphylaxis: The Allergy-Vigilance® Network data (2002-2020). *Allergy* 2023;78:1628-1638.
12. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2017;140:335-348.
13. Caughey GH. Tryptase genetics and anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2006;117:1411-4.
14. National Institute for Health and Care Excellence [Internet]. London: Drug Allergy: Diagnosis and Management of Drug Allergy in Adults, Children and Young People, c2024 [cited 2024 Jan 11]. Available from: <chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.nice.org.uk/guidance/cg183/documents/drug-allergy-nice-guideline2>.
15. Brown SG. Clinical features and severity grading of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol* 2004;114:371-6.
16. Stipičić Marković A, Ivković-Jureković I, Dodig S, Batišta I, Zrinski-Topić R, Barberić M et al. Hrvatske smjernice za in vitro dijagnostiku preosjetljivosti posredovane IgE protutjelima. *Acta Med Croat* 2015;69:75-96.
17. Schwartz LB. Diagnostic value of tryptase in anaphylaxis and mastocytosis. *Immunol Allergy Clin North Am* 2006;26:451-63.
18. Vitte J, Amadei L, Gouitaa M, Mezouar S, Zieleskiewicz L, Albanese J et al. Paired acute-baseline serum tryptase levels in perioperative anaphylaxis: An observational study. *Allergy* 2019;74:1157-1165.
19. Lyons JJ, Yu X, Hughes JD, Le QT, Jamil A, Bai Y et al. Elevated basal serum tryptase identifies a multisystem disorder associated with increased TPSAB1 copy number. *Nat Genet* 2016;48:1564-1569.



20. Lyons JJ, Chovanec J, O'Connell MP, Liu Y, Šelb J, Zanotti R et al. Heritable risk for severe anaphylaxis associated with increased alpha-tryptase-encoding germline copy number at TPSAB1. *J Allergy Clin Immunol* 2020;147:622-632.
21. Nantanee R, Suratannon N, Chatchatee P. Characteristics and Laboratory Findings of Food-Induced Anaphylaxis in Children: Study in an Asian Developing Country. *Int Arch Allergy Immunol* 2022;183:59-67.
22. Tintinalli JE, Ma O, Yealy DM, Meckler GD, Stapczynski J, Cline DM et al. *Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide*. 9<sup>th</sup> Edition. New York: McGraw Hill, 2020.
23. de Silva D, Singh C, Muraro A, Worm M, Alviani C, Cardona V et al. European Academy of Allergy and Clinical Immunology Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Diagnosing, managing and preventing anaphylaxis: Systematic review. *Allergy* 2021;76:1493-1506.
24. Ewan PW. Adverse reactions to colloids. *Anaesthesia* 2001;56:771-2.
25. Thomas M, Crawford I. Best evidence topic report. Glucagon infusion in refractory anaphylactic shock in patients on beta-blockers. *Emerg Med J* 2005;22:272-3.
26. Francuzik W, Dölle S, Worm M. Risk factors and treatment of refractory anaphylaxis – a review of case reports. *Expert Rev Clin Immunol* 2018;14:307-314.
27. Gouel-Chéron A, Harpan A, Mertes P-M, Longrois D. Management of anaphylactic shock in the operating room. *La Presse Médicale* 2016;45:774-783.
28. Fineman SM, Bowman SH, Campbell RL, Dowling P, O'Rourke D, Russel W et al. Addressing barriers to emergency anaphylaxis care: from emergency medical services to emergency department to outpatient follow-up. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2015;115:301-305.
29. Kraft M, Scherer Hofmeier K, Ruëff F, Pföhler C, Renaudin JM, Bilò MB et al. Risk Factors and Characteristics of Biphasic Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:3388-95.
30. Liu X, Lee S, Lohse CM, Hardy CT, Campbell RL. Biphasic reactions in emergency department anaphylaxis patients: a prospective cohort study. *J Allergy Clin Immunol Pract* 2020;8:1230-8.
31. Kim TH, Yoon SH, Hong H, Kang HR, Cho SH, Lee SY. Duration of Observation for Detecting a Biphasic Reaction in Anaphylaxis: A Meta-Analysis. *Int Arch Allergy Immunol* 2019;179:31-36.