

Současná diagnostika a léčba anafylaktické reakce – s přihlédnutím k ERC 2021 doporučením

Keller F.¹, Kratochvíl M.², Maláska J.¹

¹Klinika anesteziologie, resuscitace a intenzivní medicíny, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

²Klinika dětské anesteziologie a resuscitace, Fakultní nemocnice Brno, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity

V článku jsou prezentována současná data ohledně diagnostiky a léčby akutní anafylaktické reakce z pohledu akutní medicíny, s důrazem na užití intramuskulárně podaného adrenalinu. Článek naopak nerozvíjí témata jako alergologické testování či podrobnou patofyziologii anafylaxe. Využívá informace z aktuálních doporučených postupů odborných společností a jiných odborných publikací. Znalost etiologie a rizikových faktorů anafylaxe pomáhá se stanovením diagnózy. Samotná diagnóza je pak kromě anamnézy založena primárně na schopnosti lékaře včas rozpoznat variabilní symptomy anafylaxe. Brzký záchyt prvotních symptomů a neprodlené nasazení adekvátní léčby adrenalinem zabraňuje plnému rozvoji anafylaktické reakce a jejích důsledků. Léčba refrakterní anafylaktické reakce a anafylaktického šoku vyžaduje podporu životních funkcí a použití specifických léčebných postupů. Po terapeutickém zvládnutí akutní reakce musí následovat další kroky, které minimalizují riziko recidivy.

Klíčová slova: anafylaxe, anafylaktický šok, adrenalin, Kounisův syndrom.

Up-to-date diagnosis and treatment of anaphylactic reaction

The article summarizes up-to-date knowledge about effective diagnosis and treatment of anaphylactic reaction. It covers management of the acute anaphylactic reaction within the scope of emergency medicine, with special focus on the usage of intramuscularly injected adrenaline. Topics such as testing for allergies or the specific pathophysiology of the anaphylaxis are not emphasized. The article is based on up-to-date guidelines and additional scientific evidence. Knowledge about the etiology and the risk factors is essential when diagnosing anaphylaxis. The diagnosis itself is based on the case circumstances, patients medical history and a physicians ability to assess the diverse signs of anaphylaxis. The ability to quickly diagnose, treat and immediately apply epinephrine is essential to halt the reaction in its beginning. A severe case of anaphylaxis can cause multiple serious organ dysfunctions resulting in refractory anaphylaxis and shock requiring organ support and specific medical measures. After the initial treatment, sequential procedures must be undertaken to minimize the risk of a recurrent anaphylactic episode.

Key words: anaphylaxis, anaphylactic shock, epinephrine, Kounis syndrome.

Úvod

Anafylaxe je potenciálně fatální alergická či hypersenzitivní reakce. Šíří svých symptomů a variabilitou klinického průběhu dokáže být diagnosticky záluďná. Zvláště pak v případech, kdy není zjevný vyvolávající činitel či přichází v průběhu celkové anestezie. I ve své nejtěžší formě, anafylaktickém šoku, má však při adekvátní léčbě dobrou prognózu. Pacienti hospitalizovaní na jednotce intenzivní péče s diagnózou anafylaxe mají více než 90% šanci na přežití do propuštění z nemocnice [1].

Patofyziologie

Anafylaxe je ve většině případů iniciována skrze protilátky třídy IgE, které reagují s FcεR1 receptory efektorových buněk (mastocyty, bazofily). Tím způsobí jejich aktivaci a uvolnění preformovaných mediátorů, následované zvýšením sekrece těchto a dalších zánětlivých mediátorů de novo. Kaskádovitou reakcí dochází ke komplexnímu imunitnímu ději, jenž způsobuje typické příznaky.

Skutečnost, že někteří z pacientů se závažnou anafylaktickou reakcí vykazovali neměřitelné koncentrace cirkulujících alergen-specifických IgE v krvi,

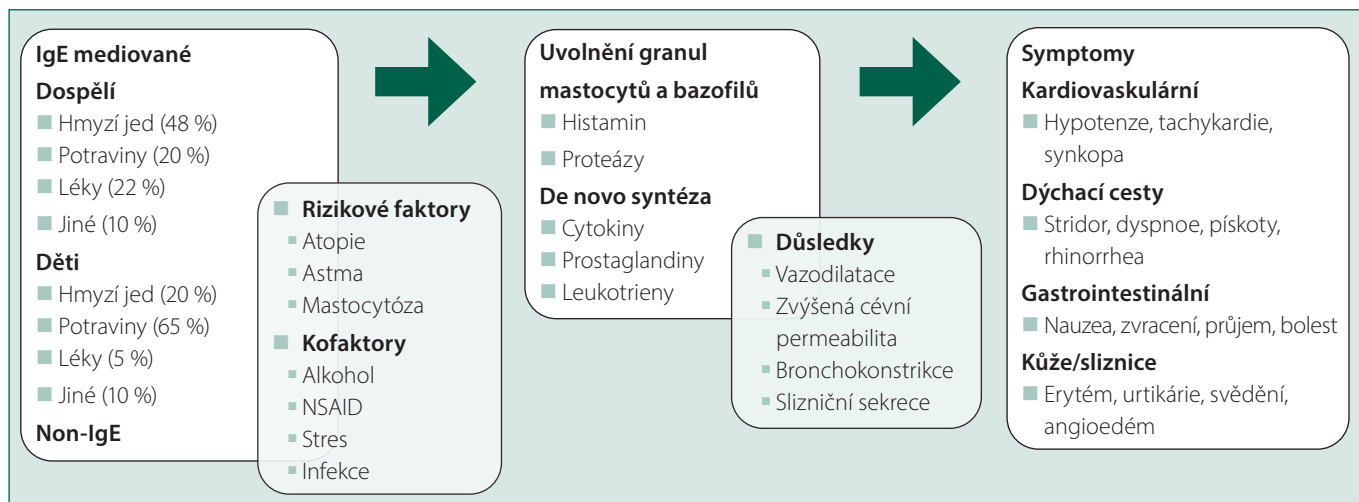
KORESPONDENČNÍ ADRESA AUTORA:

MUDr. Jan Maláska, Ph.D., jan.malaska@gmail.com

Článek přijat redakcí: 27. 8. 2021; Článek přijat k tisku: 2. 12. 2021;

Cit. zkr: Anest intenziv Med. 2022;33(2):71-78

Schéma 1. Patofyziologie anafylaxe. Procentuální zastoupení jednotlivých alergenů vyvolávajících anafylaxi, vycházející z evropské studie „The network of severe allergic reactions (NORA)“. S použitím [3], Rizikové faktory a kofaktory [4–12]. Mediátory reakce a důsledky [2]. Symptomy [2]



naznačuje existenci non-IgE dependentní anafylaxe. Role protilátek třídy IgG a komplementu v takovýchto reakcích je předmětem studií [2].

Etiologie IgE-mediované anafylaxe se výrazně liší u dětí a dospělých. U dospělých je příčinou anafylaxe téměř v polovině případů hmyzí jed, u dětí v nadpoloviční většině vzniká anafylaxe reakcí na potraviny [3].

Rizikovými faktory, vedoucími k delší hospitalizaci a vyššímu riziku úmrtí v důsledku anafylaxe, jsou vyšší věk a kardiovaskulární onemocnění [4,5]. S kardiovaskulárním onemocněním souvisí léčba ACE inhibitory a beta-blokátory, které jsou dlouhodobě podezřívány z potenciace anafylaktické reakce a její refrakternosti k léčbě adrenalinem. Jednoznačná odpověď v této otázce však stále nepadla [6]. Některá data ukazují, že konkomitantní léčba farmaky z obou skupin zvyšuje riziko těžkého průběhu anafylaxe [7]. Zvýšené riziko anafylaktické reakce je dokázáno také u atopických pacientů, u pacientů s diagnózou bronchiálního astmatu pak toto riziko koreluje se závažností choroby [8, 9]. Výrazným rizikovým faktorem rozvoje těžké anafylaxe je klonální mastocytární onemocnění, především systémová mastocytóza, a s tímto často související zvýšená bazální hladina tryptázy ($\geq 11,4$ ng/ml) [10, 11]. Studie švédských autorů zjistila, že významné množství pacientů s anamnézou nevysvětlené anafylaktické reakce vykazovalo při pozdějším přešetření známky klonálního mastocytárního onemocnění [12].

Jako kofaktory anafylaktické reakce se označují faktory, které reakci nedokážou samy vyvolat, ale pravděpodobně snižují množství alergenu nutného k propuknutí reakce. Mezi tyto kofaktory patří například fyzické cvičení, alkohol, nesteroidní protizánětlivé léky, psychický stres, akutní infekce a perimenstruační období [4, 5].

Symptomy

Prvotním a zároveň nejčastějším projevem jsou kožní reakce. Vyskytují se u většiny postižených, nehledě na tíži ostatních symptomů. Manifestují se jako erytém, výsevy urtikárie či angioedém. V četnosti následují symptomy z dýchacích cest vyskytující se u poloviny postižených ve formě dyspnoe či pocitu sevřeného hrdla [13]. V dětské populaci dosahuje frekvence postižení dýchacího systému až 80 % [14]. Příznaky z gastrointestinálního traktu se u dospělých vyskytují méně často. Jedná se o nauzeu, zvracení, případně kolikovitou bolest. Naopak u dětí je GIT postižen až v polovině případů a anafylaxe může být

provázena opakovaným zvracením [14, 15]. Nejzávažnější je postižení oběhu manifestující se hypotenzí, závratí či tachykardií. Porucha oběhu může eskalovat až do anafylaktického šoku [4, 13, 16]. U dětských pacientů se hypotenze vyskytuje méně často než u dospělých. Její incidence se zvyšuje s postupujícím věkem, u adolescentů se již objevuje podobně často jako v dospělé populaci [14].

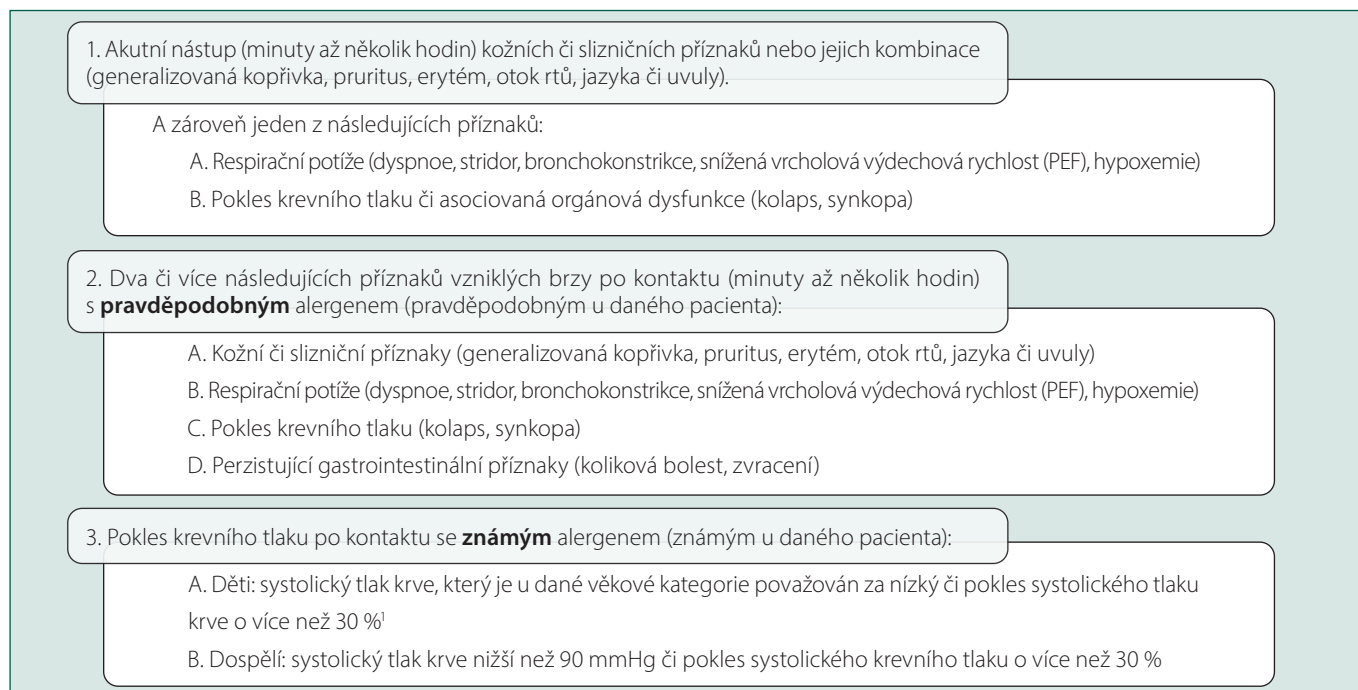
Příznaky obvykle nastupují do 10 minut, méně často pak do 30 minut po kontaktu s alergenem. Zvláště u potravinových alergenů však není výjimkou ani nástup pozdější, v některých případech opožděný i o 2 hodiny od kontaktu [3].

V případě takzvané bifázické reakce dochází po iniciálním zaléčení anafylaxe ke druhému vzplanutí symptomů. Incidence tohoto stavu se dle různých zdrojů významně liší od 0,4 do 14,7 %. Asymptomatický interval do druhotného propuknutí symptomů se taktéž dle zdrojů různí,

Tabulka 1. Procentuální zastoupení příznaků anafylaxe vycházející z evropské studie NORA. Pouze vybrané symptomy. Ve zkoumaném souboru byly zahrnuty všechny věkové kategorie. Upraveno dle Worm et al. [3]

Příznak	Četnost
Kožní reakce	84,1 %
Angioedém	46,4 %
Urtikárie	44,2 %
Erytém	29,3 %
Reakce dýchacího systému	66,3 %
Dyspnoe	48,6 %
Pocit sevřeného hrdla	15,6 %
Respirační selhání	1,2 %
Reakce GIT	39,9 %
Nauzea	19,4 %
Zvracení	15,8 %
Bolest břicha	9,6 %
Reakce oběhového systému	63,2 %
Závrat	31,3 %
Hypotenze, kolaps	31,2 %
Ztráta vědomí	19,5 %
Tachykardie	11,7 %
Zástava oběhu	1,7 %

a sice od 1 do 72 hodin [17]. Dle metaanalýzy publikované v roce 2015 je medián asymptomatického intervalu 11 hodin při incidenci 4,6 % ze všech zaznamenaných anafylaktických reakcí [18].

Schéma 2. Diagnostická kritéria anafylaktické reakce dle NIAID/FAAN. Upraveno dle [21]

¹Hodnoty krevního tlaku u dětí jsou dle ERC guidelines 2021 popsány percentilovou tabulkou. Dále jsou uvedeny hodnoty p50 a (p5) pro systolický arteriální tlak: 1 měsíc – 75(50), 1 rok – 95(70), 5 let – 100(75), 10 let – 110(80) a hodnoty p50 a (p5) pro střední arteriální tlak: 1 měsíc – 55(40), 1 rok – 70(50), 5 let – 75(55), 10 let – 75(55). V situaci distribučního šoku je vhodné věnovat pozornost změnám středního tlaku krve, jehož pokles může předcházet poklesu systolického tlaku krve.

Symptomy druhé fáze se obvykle projevují v lehčí formě než ve fázi první. Byly však zdokumentovány i bifázické reakce s fatálním koncem. Významná hypotenze a závažný klinický průběh iniciální fáze zvyšují riziko bifázické reakce. Toto riziko je zvýšeno i v případě, že neznáme činitele, který anafylaktickou reakci vyvolal [17, 18]. V rozporu s dlouholetou praxí nebyl dosud prokázán protektivní vliv aplikace kortikosteroidů při prevenci druhotného rozvoje symptomů [19, 20]. Vzhledem ke značné časové variabilitě nástupu druhé fáze je vhodné zhodnotit délku potřebné observace individuálně. A to s přihlédnutím k výše uvedeným rizikovým faktorům.

U některých pacientů se může v souvislosti s anafylaxí rozvinout tzv. Kounisův syndrom. Jedná se o stav probíhající pod obrazem akutního koronárního syndromu. Mohou být přítomny bolesti na hrudi, zvýšené hladiny srdečních troponinů a elevace ST segmentu. U pacientů postižených Kounisovým syndromem dochází v průběhu alergické reakce ke spasmu koronárních arterií (typ 1), případně k erozi či ruptuře preexistujícího aterosklerotického plátu (typ 2). Kounisův syndrom může způsobit také trombóza arteriálního stentu v důsledku alergické reakce (typ 3). Syndrom se může objevit i u pacientů s absencí kardiovaskulárních chorob v anamnéze [20].

Diagnostika

Diagnostika anafylaxe se opírá o anamnézu a fyzikální vyšetření. Naprosto klíčová je informace o kontaktu se známým či suspektním alergenem. Pomocné laboratorní metody slouží pouze k následné verifikaci diagnózy [21].

Zároveň je nutno mít na paměti, že pacient nemusí mít vyjádřeny všechny obvyklé symptomy. Anafylaxe může probíhat s absencí kožní reakce či bez hypotenze. Není tedy vhodné se při diagnostice upínat pouze na typické příznaky [21].

S rozpoznáním anafylaxe mohou pomoci diagnostická kritéria publikovaná v poslední verzi v roce 2014 [21]. Posléze publikovaná retrospektivní kohortová studie [22] prokázala vysokou senzitivitu (96,7 %) a dostatečnou specificitu (82,4 %) těchto kritérií.

Specifická situace nastává při diagnostice anafylaxe v průběhu operačního zákroku v celkové anestezii. Klíčové je sledovat, zda po intravenózní aplikaci rizikového farmaka nenásledují v řádu minut kožní, respirační či oběhové příznaky anafylaxe. Dalším vodítkem může být nízký obsah CO₂ ve vydechaném vzduchu (ETCO₂) při současné hypotenzii. Při hodnotách ETCO₂ nižších než 20 mmHg lze předpokládat závažnou poruchu oběhu [23].

K došetření pravděpodobné anafylaktické reakce je používáno vyšetření hladiny tryptázy v séru. Tryptáza je protein, který je uvolňován téměř specificky při aktivaci mastocytů. Na rozdíl od jiných mediátorů alergické reakce, např. histaminu, má delší biologický poločas, což ji činí výhodným markerem anafylaxe. Lepší diagnostickou hodnotu než jedno izolované měření má porovnání maximální hodnoty tryptázy s její bazální hladinou [2]. Optimální strategií, uvedenou mimo jiné i v ERC doporučeních 2021, je získání tří vzorků. První je odebrán co nejdříve po vzniku obtíží, druhý po 1–2 hodinách a třetí kontrolní po 24 hodinách nebo později. Porovnání vzorků při probíhající akutní reakci s kontrolou po 24 hodinách může potvrdit anafylaxi a vyloučit případnou elevaci bazální hladiny tryptázy [24].

Léčba

Doporučené postupy European Resuscitation Council (ERC) z roku 2021 popisují management anafylaktické reakce a v souladu s názory ostatních odborných společností vyzdvihují esenciální roli adrenalinu [4, 24, 25]. Doporučení ERC vycházejí mimo jiné z doporučení European

Academy of Allergy and Clinical Immunology (EAACI) [26]. Pacienta se suspektní anafylaktickou reakcí je nutno zajistit dle algoritmu ABCDE. Součástí iniciálního managementu je i přerušení expozice alergenu a co nejrychlejší podání adrenalinu.

Iniciální management

Airway. Stejně jako u jiných akutních stavů je klíčové zhodnocení průchodnosti DC a jejich adekvátní zajištění dle principů advanced life support (ALS). V případě otoku horních cest dýchacích, který anafylaxi často provází, musí být zvážena časná tracheální intubace. Intubační podmínky se mohou v krátké době razantně zhoršit, je tedy vhodné svěřit již první intubační pokus co možná nejzkušenějšímu lékaři [4, 24].

Breathing. V případě hypoxemie je indikováno podání kyslíku o vysokém průtoku obličejovou maskou s rezervoárem. Následně je průtok kyslíku vhodné titrovat k dosažení cílového rozmezí saturace periferní krve kyslíkem (SpO_2) mezi 94–98 % [24, 26]. V případě invazivního zajištění DC je zahájena umělá plicní ventilace s protektivními parametry. Umělá plicní ventilace pacientů se spasmem dýchacích cest může být náročná a vyžaduje např. individualizaci délky expira při tzv. air trappingu.

Circulation. Systémová vazodilatace a zvýšená cévní permeabilita, způsobené anafylaktickou reakcí, vedou k poklesu krevního tlaku a rozvoji šoku. Co nejdříve je proto nutné zajistit kvalitní žilní vstup, případně vstup intraoseální. ERC doporučuje podat bolus 500 ml krystaloidů v prvních 5–10 minutách léčby. Opakované bolusy tekutin lze zvážit podle klinické odpovědi pacienta [24]. Žilní vstup lze využít k intravenóznímu podání adrenalinu (viz dále).

Adrenalin. Lékem první volby pro zvládnutí anafylaktické reakce je jediné adrenalin. Dle doporučení ERC musí být podán co nejdříve, tedy současně s iniciálním zajištěním pacienta. Způsob podání a dávkování bude upřesněno dále [24].

Přerušení expozice. Zásadním opatřením je co nejrychlejší přerušení expozice alergenu, pokud je to možné. Například zastavením infuzního podávání rizikových léků (např. antibiotik) [24].

Poloha. Pacient s probíhající anafylaxi by měl být uložen do polohy vleže na zádech, případně s elevací dolních končetin, těhotné ženy do polohy vleže na levém boku. Dyspnoičtí pacienti mohou být opatrně polohováni do sedu [26]. Žádný pacient s anafylaxi by neměl být vystaven rychlé změně polohy do sedu či stoje [24]. V minulosti byly popsány případy úmrtí pacientů s anafylaxi po jejich náhlé vertikalizaci [27].

Pokud jsou přítomny pouze kožní příznaky, lze podat pouze symptomatickou léčbu antihistaminiky p. o. I v tomto případě však musíme zvážit aplikování adrenalinu dle rizikových faktorů (těžká anafylaxe v anamnéze). V případě selhání životních funkcí následuje standardní resuscitace dle postupů ALS [24, 26].

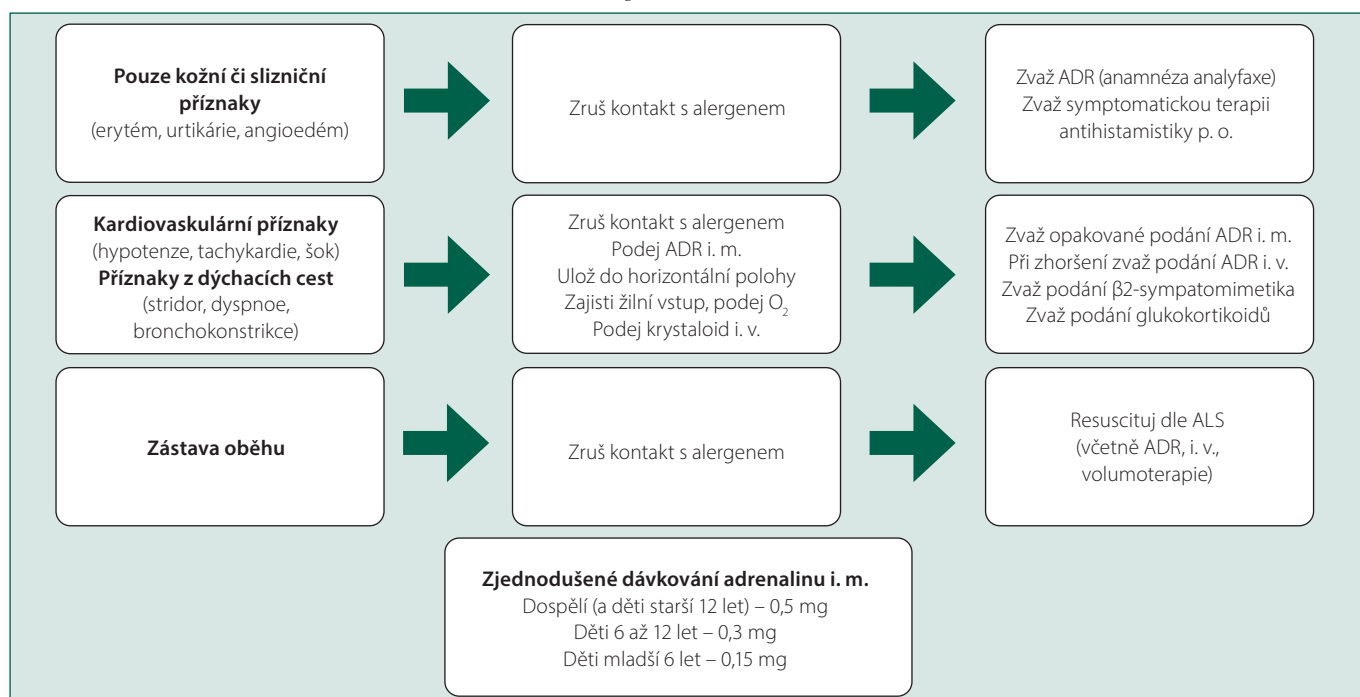
Farmakoterapie

Adrenalin

Adrenalin je dle doporučení EAACI jediným lékem první linie. Je uznáván jako esenciální lék pro léčbu anafylaxe WAO (World Allergy Organisation) [4]. V Evropě stejné stanovisko zaujímá ve svých doporučeních (aktuálně z roku 2021) i ERC [24]. Tento celosvětový konsensus se zakládá na bohatých klinických zkušenostech a výsledcích početných studií, nicméně s nízkou kvalitou evidence, jelikož neexistuje randomizovaná, placebem kontrolovaná studie dokazující vliv adrenalinu při léčbě anafylaxe [4]. Vznik takové studie by byl z pochopitelných důvodů eticky nepřipustný.

Mechanismus účinku. Adrenalin stimuluje adrenergní receptory. Jeho alfa-1 sympatomimetický účinek tlumí rozvoj hypotenze a distribučního šoku, zároveň zmenšuje slizniční otok v horních dýchacích cestách. Beta-1 sympatomimetický účinek je zodpovědný za pozitivní

Schéma 3. Léčba anafylaxe. Upraveno dle [26] ADR – adrenalin, O_2 – kyslíková léčba, ALS – advanced life support



inotropní a chronotropní vliv adrenalinu. Beta-2 sympatomimetický účinek snižuje sekreci mediátorů alergické reakce z mastocytů stabilizací membrány a působí bronchodilataci [4].

Načasování. Adrenalin se podává co nejdříve po vzniku důvodného podezření na probíhající anafylaktickou reakci. Bylo dokázáno, že časné podání adrenalinu (v přednemocniční péči) vede k nižšímu riziku potřeby hospitalizace, než pokud je podán později (v nemocnici). Některé studie naznačují, že pozdní podání adrenalinu zvyšuje riziko úmrtí oproti podání časnému [4]. Pro podání adrenalinu při anafylaxi neexistuje žádná absolutní kontraindikace [26].

Cesty aplikace. Adrenalin je doporučeno aplikovat intramuskulárně do anterolaterální části stehna (musculus vastus lateralis), buď autoinjektorem nebo injekční jehlou [4, 24, 26]. Studie dokázaly, že intramuskulární podání do musculus vastus lateralis je spojeno s lepší absorpcí než subkutánní podání v oblasti m. deltoideus. Subkutánní podání tedy není doporučeno [28].

Intramuskulární podání s sebou nese nižší riziko předávkování a nežádoucích vedlejších účinků než podání formou intravenózního bolusu [29, 30]. Podání formou bolusu nebo infuze je indikováno, pokud ani po opakované intramuskulární aplikaci nedojde ke zlepšení stavu pacienta. Intravenózní podání vyžaduje pečlivé monitorování životních funkcí, především kontinuální monitoraci tlaku krve a EKG [4, 24, 26].

Dávkování. Doporučené dávkování adrenalinu intramuskulární cestou do anterolaterální části stehna je 0,01 mg/kg váhy pacienta, do maximální jednorázové dávky 0,5 mg. V praxi lze dávkování zjednodušit následovně – pro dospělé pacienty (a děti starší 12 let) 0,5 mg, pro děti mezi 6–12 lety věku 0,3 mg a pro děti mladší 6 let věku 0,15 mg co nejdříve po diagnostikování anafylaxe. Tato dávka může být v případě nutnosti zopakována po 5 minutách. Většina pacientů vyžaduje podání jedné až dvou terapeutických dávek. V některých případech však musí být dávka opakována vícekrát [4, 31].

Pokud ani po opakované dávce (obvykle 3–4) nedochází ke klinickému zlepšení a/nebo je přítomna závažná oběhová porucha (šok), je indikováno intravenózní podání adrenalinu [4]. Intravenózní terapie adrenalinem je vyhrazena lékařům se zkušenostmi s intravenózním podáváním vazopresorů a vyžaduje pečlivé monitorování životních funkcí. ERC doporučení 2021 doporučují zahájit u dospělých intravenózní terapii bolusem 20–50 µg adrenalinu, s titrací dle klinické odpovědi. V případě nutnosti opakovaných bolusů je indikováno kontinuální podání formou infuze [24].

Konsenzuální doporučení publikované v roce 2019 navrhuje v případě nedostatečné odpovědi na úvodní i. v. bolus 50 µg adrenalinu zvážit eskalaci bolusové dávky na 100 až 200 µg i. v. Pokud i třetí bolusová dávka zůstane bez adekvátní odpovědi, doporučuje podat adrenalin v kontinuální infuzi iniciální dávkou 0,05–0,1 µg/kg/min [32].

Nežádoucí účinky. Podání adrenalinu v doporučené dávce, a to jakoukoliv cestou, způsobuje mnohé přechodné nežádoucí účinky. Objevuje se zblednutí, třes, palpitace, úzkost nebo bolest hlavy. Tyto symptomy jsou asociovány s léčebným efektem adrenalinu. Závažné nežádoucí účinky, zahrnující komorové arytmie, infarkt myokardu či plicní edém, nastávají typicky při předávkování, a to teoreticky jakoukoliv

cestou aplikace. Riziko předávkování a závažných nežádoucích kardiovaskulárních účinků je u IV podání výrazně vyšší než u IM podání [4, 16].

V jedné observační kohortové studii došlo při IM aplikaci k předávkování v 0 z 316 aplikací oproti 4 předávkováním z 30 IV aplikací. K závažné kardiovaskulární nežádoucí reakci došlo ve 4 z 316 IM aplikací oproti 3 závažným reakcím z 30 IV aplikací [29].

Určité skupiny pacientů jsou náchylnější k závažným nežádoucím účinkům adrenalinu. Jedná se zejména o pacienty vyšších věkových kategorií a pacienty trpící kardiovaskulárními chorobami, zejména ischemickou chorobou srdeční. V těchto případech je vhodné zachovat zvýšenou opatrnost, vyvarovat se předávkování a zvolit intramuskulární cestu aplikace. Žádný z těchto stavů však není kontraindikací pro podání adrenalinu z důvodu anafylaktické reakce [4, 16].

Adrenalin v klinické praxi. Statistická data dokazují, že i přes jasná doporučení není adrenalin v reálné klinické praxi dostatečně využíván. Data německých autorů z let 2014–2016 ukazují, že intramuskulární aplikace adrenalinu byla v Německu použita jako první léčebná metoda pouze u 20 % závažných (grade III, IV) anafylaktických reakcí [13]. Platforma The European Anaphylaxis Register (EAR) shromažďující informace o anafylaktických reakcích z mnoha států Evropy nabízí ucelený pohled na léčbu anafylaxe. V letech 2015–2017 byl, dle platformy EAR, aplikován adrenalin u 31 % pacientů léčených zdravotnickým profesionálem pro anafylaxi. Z toho v 51 % byl adrenalin aplikován IM cestou [33].

Druhá linie farmakologické léčby

Bronchodilatancia. Léčba β2 sympatomimetiky může být použita jako doplňková léčba ke zmírnění případného bronchospasmu, zvláště u pacientů s bronchiálním astmatem v anamnéze. Na rozdíl od adrenalinu však nedokáže ovlivnit otok horních cest dýchacích, který je u anafylaxe často přítomný [26].

H1 antihistaminika. Neexistuje dostatečná evidence, která by potvrdila jejich přínos v léčbě anafylaxe. Z jejich použití při alergických reakcích vyplývá schopnost mírnit projevy urtikárie, svědění a nosní sekrece. H1 antihistaminika však nejsou schopná pozitivně ovlivnit život ohrožující symptomy, jako je hypotenze, šok, či obstrukce horních cest dýchacích [26]. K intravenózní léčbě jsou dostupná pouze antihistaminika 1. generace (např. bisulepin). Jejich aplikace je však spojena se sedativním účinkem, který může ovlivnit diagnostiku anafylaxe [4]. Antihistaminika vyšších generací (např. cetirizin) útlum nervového systému nepůsobí. Nejsou však dostupná pro parenterální podání a jejich nástup účinku je tedy pomalejší.

H2 antihistaminika. Stejně jako v případě H1 antihistaminik není jejich přínos v léčbě anafylaxe dostatečně potvrzen. Existuje předpoklad, že kombinací H1 a H2 antihistaminik je možné lépe potlačit některé z kožních symptomů alergické reakce [26, 34].

Glukokortikoidy. Pozitivní efekt glukokortikoidů v léčbě anafylaxe nebyl doposud dostatečně potvrzen [26, 35]. Jejich aplikace je často opodstatňována údajnou schopností zamezit protrahovanému nebo bifázickému průběhu anafylaxe. Tento předpoklad však taktéž postrádá dostatečné potvrzení dle principů Evidence based medicine (EBM) [4, 19]. Podání kortikoidů může být vhodné u pacientů s protrahovanými

astmatickými příznaky, v žádném případě však jejich aplikace nesmí způsobit zpoždění v aplikaci adrenalinu [24, 26]. Pacienti s perzistujícím stridorem mohou profitovat z podání budesonidu nebulizací [26].

Léčba refrakterní anafylaxe

Pokud pacient nedostatečně reaguje na opakovanou intramuskulární aplikaci adrenalinu, tekutinovou resuscitaci a léčbu farmaky druhé linie, můžeme mluvit o refrakterní anafylaxi. Takový pacient může být ohrožen selháním oběhu či ventilace [4, 8].

Hypotenze. Při terapii refrakterní anafylaxe s hypotenzí, setrvávající po opakované IM aplikaci adrenalinu a tekutinové resuscitaci, je doporučeným postupem IV aplikace adrenalinu. Postup při IV aplikaci adrenalinu byl popsán výše [4, 24]. Pokud ani kontinuální aplikace adrenalinu infuzí nevede ke stabilizaci krevního tlaku, je indikováno přidat k adrenalinu kontinuální vasopresorickou terapii noradrenalinem. Jako možnou alternativu k noradrenalinu uvádí ERC podání vasopresinu, případně metaraminolu nebo phenylephrinu (poslední dvě léčiva nejsou v ČR registrována) [4, 24].

Léčba pacientů užívajících betablokátory. U pacientů užívajících léky blokující funkci beta adrenergických receptorů byly popsány refrakterní anafylaktické reakce s paradoxní bradykardií, silným bronchospasmem a těžkou ovlivnitelnou hypotenzí. Předpokládaným důvodem těchto stavů je iatrogeně snížená citlivost vůči léčebným účinkům adrenalinu. Souvislost mezi užíváním betablokátorů a vznikem refrakterní anafylaxe je předpokládána, avšak není zatím uspokojivě potvrzena. Možným řešením refrakterní anafylaxe u pacientů užívajících betablokátory je aplikace glukagonu [6, 36]. Další možností terapeutického ovlivnění případné paradoxní bradykardie je IV aplikace atropinu [4].

Zástava oběhu. V případě zástavy oběhu u pacientů s anafylaxi doporučuje ERC zahájit resuscitaci dle zásad ALS s důrazem na zvrátání příčiny zástavy. Především hypovolemii a hypoxii. Kromě razantní volumové resuscitace a oxygenoterapie je kladen důraz na i. v. podání adrenalinu [24]. Dle výsledků auditu anglických autorů [37], zabývajících se perioperační anafylaxi, byl u zástavy oběhu z této příčiny iniciální rytmus v 85 % vyhodnocen jako bezpulzová elektrická aktivita (PEA). Související otázkou je načasování zahájení kompresí u monitorovaných pacientů s extrémní hypotenzí, u kterých ale ještě nebyla diagnostikována oběhová zástava. Autoři výše zmiňovaného auditu [37] se kloní k názoru, že komprese hrudníku je vhodné zahájit v okamžiku poklesu systolického tlaku krve pod 50 mm Hg. Efektivita kompresí hrudníku u pacientů s takto výraznou vazodilatací je však kontroverzní [24].

Glukagon. Pozitivní vliv aplikace glukagonu při léčbě anafylaxe u pacientů užívajících betablokátory byl popsán v případových studiích [38]. Glukagon působí aktivačně na adenylátcyklázu, čímž zvyšuje množství cAMP v buňce nezávisle na beta adrenergím receptoru. Tímto mechanismem působí bronchodilataci a vazokonstrikci s následným zvýšením krevního tlaku. Mezi nežádoucí účinky aplikace glukagonu patří zvracení. U pacientů se sníženou úrovní vědomí je nutno preventivními opatřeními zabránit případné aspiraci [8]. I přes skutečnost, že je jeho efekt podložen evidencí pouze nízké kvality, je doporučeno zvážit IV aplikaci glukagonu v případě refrakterní anafylaxe

u pacientů užívajících betablokátory. Doporučená dávka glukagonu v této indikaci je 1–2 mg i. v. [4, 8, 24].

Methylenová modř. Methylenová modř je látka využívaná v moderní medicíně primárně při léčbě methemoglobinemie. Její použití v léčbě hypotenze vychází z předpokladu, že svým inhibičním působením na guanylátcyklázu snižuje tvorbu cGMP, což v důsledku zabraňuje vazodilataci. Tím má být dosaženo zvýšení krevního tlaku [39]. Její úspěšné použití v léčbě refrakterní anafylaxe s těžkou ovlivnitelnou hypotenzí bylo zdokumentováno v několika případových studiích [39, 40]. Mezi možné nežádoucí účinky aplikace methylenové modři patří rozvoj serotoninového syndromu, hemolytická anémie a plicní hypertenze. Methylenová modř také interferuje s měřením saturace krve kyslíkem pomocí pulzní oxymetrie, kdy vyvolává zdání falešné hyposaturace [39]. Neexistují kontrolované studie zkoumající použití methylenové modři při léčbě anafylaxe a její použití není v ERC doporučeních 2021 uvedeno!

ECMO. U některých pacientů s těžkou anafylaktickou reakcí působící oběhové selhání může pomoci léčba metodou mimotělní membránové oxygenace [5]. Úspěšné využití mimotělní membránové oxygenace bylo zdokumentováno v několika případových studiích [41, 42]. V jednom z případů byl oběh podpořen i intraortální balonkovou kontrapulzací [43]. Zvážení využití metody ECMO při resuscitaci vybraných pacientů s refrakterní zástavou oběhu je součástí doporučení ERC [24].

Léčba Kounisova syndromu

Léčba pacientů s anafylaxi komplikovanou Kounisovým syndromem je ze své podstaty náročná. Hlavní komplikací je fakt, že adrenalin, esenciální lék pro léčbu anafylaxe, může zhoršit myokardiální ischemii při spasmu koronárních arterií. Vždy je třeba zvážit jeho potenciální benefity vůči rizikům [20, 44].

U pacientů s 1. typem Kounisova syndromu (spasmus koronárních arterií) může po zaléčení anafylaktické reakce dojít ke spontánnímu vymizení kardiální symptomatiky. K ovlivnění spasmu koronárních tepen lze využít léčiv ze skupiny blokátorů kalciového kanálu, případně nitroglycerinu. Léčba nitroglycerinem může způsobit tachykardii a systémový pokles krevního tlaku. Tyto nežádoucí účinky je nutno pečlivě zvážit v kontextu souběžné anafylaktické reakce. Hypotenzní účinek může mít i bolusová intravenózní aplikace antihistaminik [44].

Pacienti s 2. typem Kounisova syndromu (akutní infarkt myokardu) vyžadují kromě léčby anafylaktického šoku i léčbu akutního koronárního syndromu dle příslušných klinických protokolů. Pokud se kvůli těžkému průběhu anafylaktické reakce nelze vyhnout aplikaci adrenalinu, je vhodné jej aplikovat intramuskulárně [44].

Lékem volby pro tlášení bolesti při akutním koronárním syndromu jsou v tomto případě deriváty fentanylu, které na rozdíl od některých jiných opiátů působí méně výraznou degranulaci mastocytárních buněk [44].

Observe

Pacienti léčení pro anafylaktickou reakci manifestující se mírnými respiračními nebo oběhovými příznaky by měli být dle WAO sledováni minimálně 4 hodiny po odeznění příznaků, v případě nutnosti však i výrazně déle. EAACI doporučuje, aby pacienti s příznaky z postižení

dýchacích cest byli sledováni alespoň 6–8 hodin. U pacientů s kardiovaskulárními příznaky je tento doporučený interval prodloužen na alespoň 12–24 hodin [26]. Obvyklou praxí je sledování pacientů s anafylaxi na jednotce intenzivní péče. U pacientů se závažnou anafylaxi může být nutný i vícedenní pobyt v nemocnici. Vzhledem k obtížné předvídatelnosti rozvoje bifázické reakce by měl o propuštění každého pacienta rozhodovat zkušený lékař na základě individuálního posouzení [4].

Prevence rekurence

Každý pacient, který prodělal anafylaktickou reakci, by měl být před propuštěním z nemocnice správně informován a vybaven záchrannou medikací. Toto je důležité mimo jiné z toho důvodu, že i lehká anafylaktická reakce může vykazovat bifázický průběh [4].

Pacient opouštějící nemocnici by měl znát agens, které anafylaxi vyvolalo, pokud je toto agens známé, a být poučen o možnostech, jak se vyhnout jeho další expozici. Měl by být obeznámen se symptomy anafylaxe, schopen je rozpoznat a být poučen, aby si v případě jejich

výskytu aplikoval adrenalin autoinjektorem a vyhledal lékařskou pomoc. Všechny tyto pokyny musí mít pacient k dispozici taktéž v tištěné formě. Dále by pacient měl mít sestaven plán následné péče, včetně kontaktování svého praktického lékaře a ambulantní alergologické kontroly. V neposlední řadě by měl být vybaven adrenalinovým autoinjektorem a proškolen v jeho použití [4].

Závěr

Anafylaxe je kvůli svému dynamickému a těžko předvídatelnému průběhu závažným klinickým problémem. I přesto, že je diagnostika anafylaxe složitá, dochází k pochybení zejména při volbě léčby. A to hlavně opožděním nebo úplným vynecháním aplikace adrenalinu. Efektivita a bezpečnost intramuskulárně podaného adrenalinu je vyvíjena všemi odbornými společnostmi. Jeho klinické využití však za doporučeními výrazně zaostává. Nezbyvá tedy než nadále zvyšovat povědomí o tom, že adrenalin je jediným lékem, který dokáže s anafylaxi efektivně bojovat.

PROHLÁŠENÍ AUTORŮ: Prohlášení o původnosti: Práce je původní a nebyla publikována ani není zaslána k recenznímu řízení do jiného média. **Střet zájmů:**

Autor prohlašuje, že nemá střet zájmů v souvislosti s tématem práce. **Podíl autorů:** Všichni autoři rukopis četli, souhlasí s jeho zněním a zasláním do redakce časopisu Anesteziologie a intenzivní medicína. FK – rešeršní činnost, psaní manuskriptu, finální editorství, JM, MK – koncepce manuskriptu, redigování a finální editorství. **Financování:** Tato publikace vznikla za podpory specifického vysokoškolského výzkumu MŠMT MUNI/A/1178/2020 a MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

LITERATURA

- Gibson B, Sheikh A, McShane P, Haddow C, Soar J. Anaphylaxis admissions to UK critical care units between 2005 and 2009. *Anaesthesia*. 2012 Aug;67(8):833–839. doi: 10.1111/j.1365-2044.2012.07159.x. Epub 2012 May 18. PMID: 22607557.
- Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ. The pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017 Aug;140(2):335–348. doi: 10.1016/j.jaci.2017.06.003. PMID: 28780941; PMCID: PMC5657389.
- Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, Lang R, Fernandez-Rivas M, Cardona V, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014 Oct;69(10):1397–1404. doi: 10.1111/all.12475. Epub 2014 Aug 16. PMID: 24989080.
- Simons FE, Arduoso LR, Bilò MB, El-Gamal YM, Ledford DK, Ring J, et al.; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011 Feb;4(2):13–37. doi: 10.1097/WOX.0b013e318211496c. Epub 2011 Feb 23. PMID: 23268454; PMCID: PMC3500036.
- Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, et al. 2015 update of the evidence base: World Allergy Organization anaphylaxis guidelines. *World Allergy Organ J*. 2015 Oct 28;8(1):32. doi: 10.1186/s40413-015-0080-1. PMID: 26525001; PMCID: PMC4625730.
- Coop CA, Schapira RS, Freeman TM. Are ACE Inhibitors and Beta-blockers Dangerous in Patients at Risk for Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1207–1211. doi: 10.1016/j.jaip.2017.04.033. Epub 2017 May 25. PMID: 28552379.
- Nassiri M, Babina M, Dölle S, Edenharter G, Rueff F, Worm M. Ramipril and metoprolol intake aggravate human and murine anaphylaxis: evidence for direct mast cell priming. *J Allergy Clin Immunol*. 2015 Feb;135(2):491–499. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.004. Epub 2014 Oct 16. PMID: 25441633.
- Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J, et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2015 Nov;115(5):341–384. doi: 10.1016/j.anai.2015.07.019. PMID: 26505932.
- González-Pérez A, Aponte Z, Vidaurre CF, Rodríguez LA. Anaphylaxis epidemiology in patients with and patients without asthma: a United Kingdom database review. *J Allergy Clin Immunol*. 2010 May;125(5):1098–1104.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2010.02.009. Epub 2010 Apr 14. PMID: 20392483.
- Valent P. Risk factors and management of severe life-threatening anaphylaxis in patients with clonal mast cell disorders. *Clin Exp Allergy*. 2014 Jul;44(7):914–920. doi: 10.1111/cea.12318. PMID: 24702655; PMCID: PMC4603355.
- Fellinger C, Hemmer W, Wöhrl S, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Wantke F. Clinical characteristics and risk profile of patients with elevated baseline serum tryptase. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2014 Nov-Dec;42(6):544–552. doi: 10.1016/j.aller.2014.05.002. Epub 2014 Sep 12. PMID: 25224360.
- Gülen T, Hägglund H, Sander B, Dahlén B, Nilsson G. The presence of mast cell clonality in patients with unexplained anaphylaxis. *Clin Exp Allergy*. 2014 Sep;44(9):1179–1187. doi: 10.1111/cea.12369. PMID: 25039926.
- Ring J, Klimek L, Worm M. Adrenaline in the Acute Treatment of Anaphylaxis. *Dtsch Arztebl Int*. 2018 Aug 6;115(31-32):528–534. doi: 10.3238/arztebl.2018.0528. PMID: 30149833; PMCID: PMC6131363.
- Grabenhenrich LB, Dölle S, Moneret-Vautrin A, Köhli A, Lange L, Spindler T, et al. Anaphylaxis in children and adolescents: The European Anaphylaxis Registry. *J Allergy Clin Immunol*. 2016 Apr;137(4):1128–1137.e1. doi: 10.1016/j.jaci.2015.11.015. Epub 2016 Jan 21. PMID: 26806049.
- Simons FE, Sampson HA. Anaphylaxis: Unique aspects of clinical diagnosis and management in infants (birth to age 2 years). *J Allergy Clin Immunol*. 2015 May;135(5):1125–1131. doi: 10.1016/j.jaci.2014.09.014. Epub 2014 Oct 30. PMID: 25441636.
- Lieberman P, Simons FE. Anaphylaxis and cardiovascular disease: therapeutic dilemmas. *Clin Exp Allergy*. 2015 Aug;45(8):1288–1295. doi: 10.1111/cea.12520. Erratum in: *Clin Exp Allergy*. 2015 Dec;45(12):1914. PMID: 25711241.
- Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;16(4):346–351. doi: 10.1097/ACI.0000000000000279. PMID: 27253484.
- Lee S, Bellolio MF, Hess EP, Erwin P, Murad MH, Campbell RL. Time of Onset and Predictors of Biphasic Anaphylactic Reactions: A Systematic Review and Meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2015 May-Jun;3(3):408–416.e1-2. doi: 10.1016/j.jaip.2014.12.010. Epub 2015 Feb 11. PMID: 25680923.
- Alqurashi W, Ellis AK. Do Corticosteroids Prevent Biphasic Anaphylaxis? *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Sep-Oct;5(5):1194–1205. doi: 10.1016/j.jaip.2017.05.022. PMID: 28888249.
- Abdelghany M, Subedi R, Shah S, Kozman H. Kounis syndrome: A review article on epidemiology, diagnostic findings, management and complications of allergic acute coronary syndrome. *Int J Cardiol*. 2017 Apr 1;232:1–4. doi: 10.1016/j.ijcard.2017.01.124. Epub 2017 Jan 27. PMID: 28153536.
- Campbell RL, Li JT, Nicklas RA, Sadosty AT; Members of the Joint Task Force; Practice Parameter Workgroup. Emergency department diagnosis and treatment of anaphylaxis: a practice parameter. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014 Dec;113(6):599–608. doi: 10.1016/j.anai.2014.10.007. PMID: 25466802.
- Campbell RL, Hagan JB, Manivannan V, Decker WW, Kanthala AR, Bellolio MF, et al. Evaluation of national institute of allergy and infectious diseases/food allergy and anaphylaxis network criteria for the diagnosis of anaphylaxis in emergency department patients. *J Allergy Clin Immunol*. 2012 Mar;129(3):748–752. doi: 10.1016/j.jaci.2011.09.030. Epub 2011 Nov 1. PMID: 22051698.
- Gouel-Chéron A, Harpan A, Mertes PM, Longrois D. Management of anaphylactic shock in the operating room. *Presse Med*. 2016 Sep;45(9):774–783. doi: 10.1016/j.lpm.2016.04.002. Epub 2016 May 18. PMID: 27208918.
- Lott C, Truhlář A, Alfonso A, Barelli A, González-Salvado V, Hinkelbein J, et al.; ERC Special Circumstances Writing Group Collaborators. European Resuscitation Council Guideli-

- nes 2021: Cardiac arrest in special circumstances. Resuscitation. 2021 Apr;161:152-219. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.011. Epub 2021 Mar 24. Erratum in: Resuscitation. 2021 Oct;167:91-92. PMID: 33773826.
25. Fleming JT, Clark S, Camargo CA Jr, Rudders SA. Early treatment of food-induced anaphylaxis with epinephrine is associated with a lower risk of hospitalization. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Jan-Feb;3(1):57-62. doi: 10.1016/j.jaip.2014.07.004. Epub 2014 Sep 8. PMID: 25577619.
26. Muraro A, Roberts G, Worm M, Bilò MB, Brockow K, Fernández Rivas M, et al; EAACI Food Allergy and Anaphylaxis Guidelines Group. Anaphylaxis: guidelines from the European Academy of Allergy and Clinical Immunology. *Allergy.* 2014 Aug;69(8):1026-1045. doi: 10.1111/all.12437. Epub 2014 Jun 9. PMID: 24909803.
27. Pumphrey RS. Fatal posture in anaphylactic shock. *J Allergy Clin Immunol.* 2003 Aug;112(2):451-452. doi: 10.1067/mai.2003.1614. PMID: 12897756.
28. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001 Nov;108(5):871-873. doi: 10.1067/mai.2001.119409. PMID: 11692118.
29. Campbell RL, Belloio MF, Knutson BD, Bellamkonda VR, Fedko MG, Nestler DM, et al. Epinephrine in anaphylaxis: higher risk of cardiovascular complications and overdose after administration of intravenous bolus epinephrine compared with intramuscular epinephrine. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2015 Jan-Feb;3(1):76-80. doi: 10.1016/j.jaip.2014.06.007. Epub 2014 Aug 29. PMID: 25577622.
30. Xing Y, Zhang H, Sun S, Ma X, Pleasants RA, Tang H, et al. Clinical features and treatment of pediatric patients with drug-induced anaphylaxis: a study based on pharmacovigilance data. *Eur J Pediatr.* 2018 Jan;177(1):145-154. doi: 10.1007/s00431-017-3048-z. Epub 2017 Nov 22. PMID: 29168013; PMCID: PMC5748398.
31. Van de Voorde P, Turner NM, Djakow J, de Lucas N, Martinez-Mejias A, Biarent D, et al. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Paediatric Life Support. *Resuscitation.* 2021 Apr;161:327-387. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.015. Epub 2021 Mar 24. PMID: 33773830.
32. Garvey LH, Dewachter P, Hepner DL, Mertes PM, Voltolini S, Clarke R, et al. Management of suspected immediate perioperative allergic reactions: an international overview and consensus recommendations. *Br J Anaesth.* 2019 Jul;123(1):e50-e64. doi: 10.1016/j.bja.2019.04.044. Epub 2019 May 24. PMID: 31130272.
33. Grabenhenrich LB, Dölle S, Ruëff F, Renaudin JM, Scherer K, Pöhler C, et al. Epinephrine in Severe Allergic Reactions: The European Anaphylaxis Register. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018 Nov-Dec;6(6):1898-1906.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2018.02.026. Epub 2018 Mar 30. PMID: 29606638.
34. Lin RY, Curry A, Pesola GR, Knight RJ, Lee HS, Bakalchuk L, et al. Improved outcomes in patients with acute allergic syndromes who are treated with combined H1 and H2 antagonists. *Ann Emerg Med.* 2000 Nov;36(5):462-468. doi: 10.1067/mem.2000.109445. PMID: 11054200.
35. Choo KJ, Simons FE, Sheikh A. Glucocorticoids for the treatment of anaphylaxis. *Evid Based Child Health.* 2013 Jul;8(4):1276-1294. doi: 10.1002/ebch.1925. PMID: 23877942.
36. Lieberman P, Nicklas RA, Oppenheimer J, Kemp SF, Lang DM, Bernstein DI, et al. The diagnosis and management of anaphylaxis practice parameter: 2010 update. *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Sep;126(3):477-480.e1-42. doi: 10.1016/j.jaci.2010.06.022. Epub 2010 Aug 7. Erratum in: *J Allergy Clin Immunol.* 2010 Dec;126(6):1104. PMID: 20692689.
37. Harper NJN, Cook TM, Garcez T, Lucas DN, Thomas M, Kemp H, et al. Anaesthesia, surgery, and life-threatening allergic reactions: management and outcomes in the 6th National Audit Project (NAP6). *Br J Anaesth.* 2018 Jul;121(1):172-188. doi: 10.1016/j.bja.2018.04.015. Epub 2018 May 21. PMID: 29935569.
38. Mackway-Jones K. Best evidence topic report. Towards evidence based emergency medicine: best BETs from the Manchester Royal Infirmary. *Emerg Med J.* 2006 Apr;23(4):300. doi: 10.1136/emj.2006.035121. PMID: 16549579; PMCID: PMC2579508.
39. Jang DH, Nelson LS, Hoffman RS. Methylene blue for distributive shock: a potential new use of an old antidote. *J Med Toxicol.* 2013 Sep;9(3):242-249. doi: 10.1007/s13181-013-0298-7. PMID: 23580172; PMCID: PMC3770994.
40. Da Silva PS, Furtado P. Methylene Blue to Treat Refractory Latex-Induced Anaphylactic Shock: A Case Report. *A A Pract.* 2018 Feb 1;10(3):57-60. doi: 10.1213/XAA.0000000000000630. PMID: 28937421.
41. Chan-Dominy AC, Anders M, Millar J, Horton S, Best D, Brizard C, et al. Extracorporeal membrane modality conversions. *Perfusion.* 2015 May;30(4):291-294. doi: 10.1177/0267659114544486. Epub 2014 Jul 28. PMID: 25070898.
42. Weiss GM, Fandrick AD, Sidebotham D. Successful rescue of an adult with refractory anaphylactic shock and abdominal compartment syndrome with venoarterial extracorporeal membrane oxygenation and bedside laparotomy. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015 Mar;19(1):66-70. doi: 10.1177/1089253214564192. Epub 2014 Dec 31. PMID: 25552268.
43. Zhang ZP, Su X, Liu CW. Cardiac arrest with anaphylactic shock: a successful resuscitation using extracorporeal membrane oxygenation. *Am J Emerg Med.* 2015 Jan;33(1):130.e3-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014.06.034. Epub 2014 Jul 1. PMID: 25088440.
44. Kounis NG. Kounis syndrome: an update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis and therapeutic management. *Clin Chem Lab Med.* 2016 Oct 1;54(10):1545-1559. doi: 10.1515/cclm-2016-0010. PMID: 26966931.