

Adrenalina i jej zastosowanie we wstrząsie anafilaktycznym

Epinephrine and its role in anaphylactic shock

dr n. med. Joanna Lange, dr n. med. Agnieszka Krauze

I Katedra Pediatrii Akademii Medycznej w Warszawie,

Klinika Pneumonologii i Alergologii Wieku Dziecięcego

Kierownik Kliniki: prof. nadz. dr hab. n. med. Marek Kulus

Streszczenie: Adrenalina (epinefryna) jest lekiem pierwszego rzutu w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego. Autorzy opisują jej działanie farmakologiczne oraz zastosowanie. Szczególny nacisk kładą na umiejętność podawania leku z dostępnych na rynku ampułkostrzykawek.

Summary: Epinephrine is first-line drug in treatment of anaphylactic shock. In article authors describe pharmacology and indications for using epinephrine. Auto-injectors with epinephrine and proper use of them are also discussed.

Słowa kluczowe: adrenalina, wstrząs anafilaktyczny, ampułkostrzykawka

Key words: epinephrine, anaphylactic shock, auto-injector

Adrenalina, czyli hormon walki (zgodnie z nazwą międzynarodową „epinefryna”) jest hormonem i neuroprzekaźnikiem katecholaminowym wytwarzanym przez gruczoły dokrewne pochodzące z grzebienia nerwowego (rdzeń nadnerczy, komórki chromochłonne kłębka szyjnego, komórki C tarczycy). Jest wydzielana na zakończeniach włókien współczulnego układu nerwowego. Pierwsza nazwa (adrenalina) pochodzi z łacińskiego *ad + renes*, a druga (epinefryna) z greckiego *epi + nephros*. Obie oznaczają to samo – tj. „nad nerką”.

Adrenalina jest związkami, który poza organizmami zwierzęcymi występuje również w roślinach. Jako związek chemiczny należy do szeregu fentylamin. Jest pochodną katecholu, która w organizmach żywych jest otrzymywana w wyniku reakcji dwóch aminokwasów – fenyloalaniny i tyrozyny. Po raz pierwszy została wyizolowana w 1895 r. przez polskiego fizjologa, Napoleona Cybulskiego. **Adrenalina** była **pierwszym hormonem** otrzymanym w stanie krystalicznym. Wytworzył go w 1901 r. japoński chemik Jokichi Takamine, zaś proces sztucznego wytwarzania opracował w 1904 r. Friedrich Stolz.

Adrenalina, wydzielana z nadnerczy do krwioobiegu pod wpływem silnych bodźców działa szybko, ale krótko. Jest rozkładana przez monoaminooksydazę (MAO) w komórkach oraz katecholo-O-metylotransfe-

razę (COMT) w szczelinach synaptycznych. Prowadzi to do powstawania metabolitów o słabym działaniu sympatykolytycznym [1].

Adrenalina (epinefryna) pobudza receptory alfa i beta. Fizjologicznie odgrywa decydującą rolę w mechanizmie stresu objawiającym się tachykardią, wzrostem ciśnienia krwi, rozszerzeniem oskrzeli, rozszerzeniem źrenic itp.

Adrenalina stymuluje [2]:

- receptory α – indukuje wazokonstrykcję i jest przyczyną podwyższenia ciśnienia krwi, zmniejsza objawy obrzęku i pokrzywki,
- receptory β_1 – wywiera efekt inotropowy i chronotropowy dodatni,
- receptory β_2 – powodując rozszerzenia oskrzeli, hamują uwalnianie mediatorów zapalenia.

Poprzez wzrost produkcji cAMP prowadzi do osłabienia syntezy i uwalniania mediatorów zapalenia.

Najsilniej działa na **układ krążenia**. Stosowanie dużych dawek oraz dużych stężeń prowadzi do skurczu tętnic, naczyń włosowatych oraz żył. W dawkach terapeutycznych nie ma wpływu na naczynia mózgowe i naczynia mięśni pracujących oraz rozszerza naczynia wieńcowe. Poprzez pobudzenie układu bodźcoprzewodzącego krótkotrwale przyspiesza czynność serca, a następnie skutek pobudzenia nerwu

błędnego prowadzi do bradykardii. Poprzez wzmaganie siły skurczu mięśnia sercowego zwiększa objętość minutową, przyczyniając się do wzrostu ciśnienia. Jednocześnie poprzez przyspieszenie czynności serca oraz mniejszej wydajności skurczów wobec dużego zużycia energetycznego działanie adrenaliny na serce jest niekorzystne.

Poza układem krążenia adrenalina wpływa na **mięśniówkę oskrzeli**, prowadząc do ich rozkurczu (działanie na receptory beta). W przewodzie pokarmowym zmniejsza wydzielanie śluzu oraz hamuje perystaltykę. Jako antagonistą insuliny wzmaga podstawową przemianę materii, prowadząc do hiperglikemii. Nasilenie lipolizy ma bezpośredni związek ze wzrostem wolnych kwasów tłuszczowych [3].

Wskazania do stosowania adrenaliny

Epinefryna (historycznie) jest najstarszym lekiem stosowanym skutecznie w terapii napadów astmy oskrzelowej i stanów astmatycznych. Może być wykorzystywana w leczeniu wstrząsu kardiogenego jako lek działający izotropowo dodatnio. W połączeniu z lekami znieczulającymi miejscowo przedłuża ich działanie. Pamiętać jednocześnie należy, że dawka epinefryny stosowanej łącznie ze środkami znieczulającymi nie powinna przekraczać jednorazowej dawki maksymalnej. W okulistyce znalazła zastosowanie w leczeniu chorych z jaskrą z otwartym kątem przesączania. Miejscowo wykorzystuje się jej działanie anemizujące do pędzlowania przekrwionych błon śluzowych (roztwór 0,01%), przy krwawieniach z nosa, po usunięciu migdałków podniebiennych oraz ekstrakcji zębów (roztwór 0,0025%).

Adrenalina jest lekiem z wyboru w leczeniu wstrząsu anafilaktycznego lub anafilaktoidalnego. Opóźnienie jej zastosowania może być przyczyną narastania objawów wstrząsu (aż do zgonu pacjenta włącznie).

Roztwór wodny **adrenaliny 1:1000** w dawce 0,2–0,5 ml (u dzieci 0,01 ml/kg, maksymalnie 0,3 ml, wyjątkowo 0,5 ml) powinien być podany **domięśniowo** [2]. Ze względu na krótki okres półtrwania dawka w razie konieczności może być powtarzana co 5–15 minut. Dalsze postępowanie z pacjentem jest związane bezpośrednio z objawami oraz odpowiedzią na zastosowany lek. Inne drogi podawania adrenaliny, np. wziewna lub podjęzykowa, nie powinny być wykorzystywane rutynowo. Adrenalina podana doustnie zostaje rozłożona przez soki trawienne. **Dawka dzienna** leku nie powinna przekroczyć **4 mg**, a **dawka jednorazowa 1 mg**.

Niekorzystny przebieg reakcji anafilaktycznej ma ścisły związek z opóźnioną podażą adrenaliny lub z roz-

wojem u pacjenta ciężkich zaburzeń kardiologicznych, oddechowych lub obu jednocześnie. Nie ma absolutnie żadnych przeciwwskazań do użycia adrenaliny u pacjenta z objawami wstrząsu anafilaktycznego [4, 5].

Nie ma jednoznacznych dowodów na to, że adrenalina podana podskórnie działa szybciej i skuteczniej niż adrenalina podana domięśniowo. Przeciwnie, są doniesienia, że większe stężenie uzyskuje się szybciej po podaniu leku domięśniowo [6]. Można je dodatkowo przyspieszyć poprzez masowanie miejsca wstrzyknięcia [7].

Domięśniowa podaż adrenaliny w mięsień boczny uda powoduje szybki wzrost i wyższe stężenie adrenaliny niż podaż podskórna lub domięśniowa w okolicę ramienną zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Jednocześnie, co należy podkreślić, skutki uboczne takiej podaży adrenaliny są rzadkie. Wystąpienie objawów niepożądanych (np. zawału mięśnia serca) może być bowiem składową rozwijającej się reakcji uogólnionej (anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej).

Dożylna podaż adrenaliny (**roztwór co najmniej 1:10000, nigdy 1:1000!**) w dawce 0,1 mcg/kg/min powinna się odbywać jedynie w Oddziałach Intensywnej Opieki Medycznej. Pacjenta należy monitorować przynajmniej elektrokardiograficznie.

Dożylne podanie adrenaliny wiąże się z:

1. wzrostem ciśnienia skurczowego i rozkurczowego, co może być przyczyną wylewu do ośrodkowego układu nerwowego,
2. wzrostem zużycia tlenu przez mięsień sercowy, co może być przyczyną bólów wieńcowych,
3. możliwością zawału lub niedokrwienia mięśnia sercowego,
4. pojawieniem się zaburzeń rytmu serca, w tym migotania komór.

Do wyżej wymienionych powikłań może dojść szczególnie, gdy roztwór adrenaliny jest zbyt szybko podawany lub niewłaściwie rozcieńczony (np. podanie adrenaliny nierozcieńczonej dożylnie).

Przeciwwskazania do podawania adrenaliny

Adrenalina nie powinna być stosowana u pacjentów z nadczynnością tarczycy, niedomogą wieńcową, nadciśnieniem tętniczym, zatorem płucnym oraz u kobiet w ciąży. U dzieci nie ma absolutnych przeciwwskazań do stosowania adrenaliny [2].

Objawy niepożądane

Po podaniu adrenaliny najczęściej pojawiają się objawy ze strony ośrodkowego układu nerwowego, niepokój, bledność powłok skórnych oraz kołatanie serca. Do ciężkich powikłań należy krwotok mózgowy

mający związek z gwałtownym wzrostem ciśnienia, ciężkie arytmie z migotaniem komór włącznie, napad duszniczy bolesnej oraz niewydolność mięśnia serca (w mięśniu ze zmianami zwyrodnieniowymi).

Ważne dla lekarzy zajmujących się pacjentami po przebytej reakcji uogólnionej (anafilaktycznej lub anafilaktoidalnej):

Zapamiętaj – przekonaj prowadzonego przez siebie pacjenta o konieczności wykonania iniekcji z adrenaliny przed wezwaniem pomocy. Zmiana kolejności zdarzeń (np. telefon przed podażą adrenaliny) może spowodować, że nie będzie już czasu na zastosowanie adrenaliny. Wcześniej może bowiem dojść do utraty przytomności i/ lub pojawienia się objawów ze strony układu krążenia u pacjenta.

W Polsce od kilku lat na rynku dostępne są gotowe ampułkostrzykawki zawierające adrenalinę. Mogą być one stosowane zarówno u dzieci, jak i u dorosłych.

Obecnie zarejestrowany jest Anapen (Lincoln Medical Limited, Wielka Brytania) – dla dorosłych w dawce 300 mcg/0,3 ml oraz dzieci w dawce 150 mcg/0,3 ml. Jednocześnie lekarz może się zetknąć z dostępnymi na rynkach zachodnich preparatami – EpiPen (np. Alk-Abelo, Dey)/ Fastject (Nexter) lub EpiPen Junior/ Fastject Junior.

W tabeli 1 porównano sposoby podawania adrenaliny z ampułkostrzykawki (Anapen i Fastject są dostępne w Polsce).

Adrenalina w ampułkostrzykawce powinna być lekiem podręcznym u każdego pacjenta z:

1. reakcją uogólnioną w wywiadzie,
2. uczulonego na pokarmy,
3. uczulonego na jad owadów błonkoskrzydłych (nawet, jeżeli podlegał immunoterapii),
4. anafilaksją indukowaną wysiłkiem.

Zastosowanie jej w odpowiednim momencie jest gwarantem pozytywnego zejścia reakcji uogólnionej.

Rycina 1. Schemat użycia strzykawki z adrenaliną. Opublikowano za zgodą IBSS BIOMED SA.



Tabela 1. Sposoby podawania adrenaliny z autostrzykawek.

Kroki/ preparat	Anapen/ Anapen Junior	Epipen/ Epipen Junior Fastject/ Fastject Junior
Krok 1	Usunąć czarną osłonkę igły.	Wyjąć ampułkostrzykawkę z opakowania zabezpieczającego.
Krok 2	Usunąć czarny „kapturek” zabezpieczający przycisk uwalniania adrenaliny.	Usunąć szary „kapturek” z płaskiej końcówki ampułkostrzykawki. Ważne – ampułkostrzykawka jest „uzbrojona” – gotowa do użycia.
Krok 3	Przytrzymać Anapen przy zewnętrznej części uda i nacisnąć czerwony przycisk uwalniający adrenalinę (iniekcji można dokonać poprzez odzież). Przytrzymać Anapen w tej pozycji przez 10 sekund. Dzięki temu ma się pewność, że cała dawka adrenaliny została uwolniona.	Przycisnąć czarną końcówkę do skóry (również przez odzież), następnie zacząć dociskać całą strzykawkę, aż da się słyszeć „klik”. Oznacza to rozpoczęcie podawania adrenaliny. Przytrzymać Epipen w tej pozycji przez 10–15 sekund można liczyć np. „1 słoń, 2 słonie, itd. 10 słońi” – pozwala to na całkowite uwolnienie dawki.
Krok 4	Usunąć „pen” . Rozmasować miejsce po podaniu leku. W miejscu po iniekcji może pojawić się niewielkie krwawienie. Ucisnąć miejsce po iniekcji. Zapisać czas użycia adrenaliny. ZADZWONIĆ PO POMOC.	Usunąć „pen” – uważać na igłę. Rozmasować miejsce po podaniu leku. W miejscu po iniekcji może pojawić się niewielkie krwawienie. Ucisnąć miejsce po iniekcji. Zapisać czas użycia adrenaliny. ZADZWONIĆ PO POMOC.

Piśmiennictwo:

1. Chyrek-Borowska S., Wiśniewski K. (red.): *Farmakoterapia chorób alergicznych*. PZWL, Warszawa 1998.
2. Muraro A., Roberts G., Clark A. et al.: *The management of anaphylaxis in childhood: position paper of the European academy of allergology and clinical immunology*. *Allergy* 2007 [dostępny online].
3. Danysz A. (red.): *Kompendium farmakologii i farmakoterapii dla lekarzy i studentów medycyny*. Volumed 1994.
4. AAAAI Board of Directors.: *The use of epinephrine in the treatment of anaphylaxis* *J Allergy Clin Immunol* 1994; 94: 666-668.
5. Cydulka R., Davison R., Grammer L. et al.: *The use of epinephrine in the treatment of adult asthmatics* *Ann Emer Med* 1988; 17: 322-326.
6. Simons F.E.R., Roberts J., Gu Z. et al.: *Epinephrine absorption in children with history of anaphylaxis*. *JAMA* 1998; 101: 33-37.
7. Giec L., Herman Z.S. (red.): *Farmakoterapia chorób układu sercowo-naczyniowego*. PZWL, Warszawa 1995.

Adres autorek:

Dr n. med. Joanna Lange**Dr n. med. Agnieszka Krauze**I Katedra Pediatrii Akademii Medycznej
w Warszawie, Klinika Pneumonologii i Alergologii
Wieków Dziecięcego
01-184 Warszawa, ul. Działdowska 1/3