

В.В. КУРЕК А.Е. КУЛАГИН

**АНАФИЛАКТОИДНЫЕ
И АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
ВО ВРЕМЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ**

М и н с к 2007

**МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РЕСПУБЛИКИ БЕЛАРУСЬ
БЕЛОРУССКАЯ МЕДИЦИНСКАЯ АКАДЕМИЯ
ПОСЛЕДИПЛОМНОГО ОБРАЗОВАНИЯ**

кафедра детской анестезиологии и реаниматологии

В.В. Курек А.Е. Кулагин

**АНАФИЛАКТОИДНЫЕ
И АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ
ВО ВРЕМЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ**

Учебно-методическое пособие

Минск 2007

АНАФИЛАКТОИДНЫЕ И АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ ВО ВРЕМЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ

ВВЕДЕНИЕ

Большинство медикаментозных препаратов, используемых в современной анестезиологии, могут являться причиной высвобождения гистамина за счет как химических, так и иммунных механизмов. Однако часто исследования, выполняемые в научных лабораториях фармакологами и иммунологами, очень далеки от анестезиологической практики и наблюдений. Поэтому в данной работе хотелось бы с позиций патофизиологии и клинической эпидемиологии рассмотреть те жизнеугрожаемые состояния, которые обусловлены побочными реакциями на медикаментозные средства и адъюванты, используемые в анестезиологической практике.

АНАФИЛАКТИЧЕСКИЕ И АНАФИЛАКТОИДНЫЕ РЕАКЦИИ

Громадное большинство реакций, которые наблюдает клиницист, являются не иммунного генеза, т.е. это анафилактоидные реакции. При этих реакциях преформированные медиаторы (включая гистамин), находящиеся в мастоцитах, высвобождаются и могут вызвать существенные изменения в гомеостазе. Симптомы включают кожные и легочные проявления, но чаще всего развиваются сердечно-сосудистые изменения. Тяжесть кожных проявлений не коррелирует с наблюдаемыми нарушениями со стороны сердечно-сосудистой системы. Высвобождение гистамина в низких концентрациях дают более чем 60% анестетиков. Это может отражать, как мы увидим ниже, основополагающую разницу между мастоцитами в коже и других тканях и органах, таких как легкие и сердце. Мастоциты слизистых и серозных оболочек принципиально различаются по присутствию в них медиаторов и субстанций, способствующих их высвобождению. При истинной анафилактической реакции антитела IgE являются триггерами взрывоподобного высвобождения всего содержимого мастоцитов. При этой реакции дегрануляции происходит выброс лейкотриенов и других различных мощных вазоактивных субстанций помимо гистамина. При истинной анафилактической реакции имеет место ее самоактивирующий каскадный характер, что может привести к летальному исходу. В этих условиях важно безотлагательно вмешаться с введением адреналина с тем, чтобы оборвать этот цикл и ограничить уровень дегрануляции мастоцитов. Анафилактоидные реакции или опосредованные химизмом могут быть также достаточно тяжелыми, но они ограничены за счет относительно короткого периода полураспада гистамина. Боль-

шинство сильных вазоактивных соединений не являются «участниками» химически опосредованных реакций.

С тем, чтобы условно разграничить химически опосредованные реакции от истинных иммуноопосредованных анафилактических реакций, поскольку у постели больного это сделать крайне сложно, то, в качестве рабочей версии считается наиболее вероятным, что реакции на наркотики являются химически опосредованными. Иммунологические реакции на опиаты чрезвычайно редки. На мышечные релаксанты встречаются как анафилактоидные, так и анафилактические реакции. Кроме того, возможны реакции, опосредованные системой комплемента. Тиопентал вызывает аллергические реакции в 20%, в 10% - иммунные реакции через комплемент, а оставшееся число реакций относятся к анафилактоидным или псевдоаллергическим. Поскольку высвобождение гистамина происходит при химически и иммунологически опосредованных реакциях, важно знать в деталях роль гистамина в нарушении функции сердечно-сосудистой системы.

Клинические проявления высвобождения гистамина

При клинических испытаниях новых лекарственных средств используются несколько методических подходов к определению высвобождения гистамина: определяется высвобождение гистамина из мастоцитов животных и человека. Гистамин метаболизируется двумя ферментами, N-метилтрансферазой и диаминооксидазой. Только 1% неизмененного гистамина от плазменного уровня выделяется с мочой, что указывает на катаболическое состояние. Таким образом, гистамин мочи является относительно плохим маркером анафилактической или анафилактоидной реакции. Период полураспада гистамина в плазме короткий, в нормальных условиях это менее минуты. Таким образом, спустя 5–10 мин после введения заведомо известного гистаминлиберирующего лекарства (морфин, кураре, атракуриум, меперидин, антибиотики) реакция может уже заканчиваться.

Большая часть гистамина содержится в мастоцитах, но он имеется и в базофилах, нейронах и даже в эндотелиальных клетках. Содержание гистамина в мастоцитах и его готовность к высвобождению являются зависимыми от вида животного и ткани. Так мастоциты мышей, крыс и собак отличаются от человеческих. Мастоциты кожи человека могут существенно отличаться от мастоцитов легких. По этой причине модели мастоцитов или изолированная тканевая модель могут служить лишь предикторами возможной реакции у человека. Эти методики могут быть полезными как технология скрининга на химически опо-

средованные реакции, но отрицательный результат еще не гарантия, что лекарственный препарат не будет способствовать высвобождению гистамина. Подобные замечания относятся и к изолированным тканям.

Нормальный уровень гистамина в плазме составляет не более 1 нанограмма и вероятнее всего около 500 пикограмм; уровень более 2 нанограмм сопровождается значительными физиологическими отклонениями.

Клиницистам известны многие физиологические ответы на высвобождение гистамина. Ранний симптом у человека в сознании – это появление металлического вкуса во рту и чувство надвигающейся катастрофы. Далее появляется сыпь, бронхоспазм и сердечно-сосудистые нарушения. Во время общей анестезии симптомы могут различаться. Так, по данным различных авторов, сердечно-сосудистый коллапс встречается гораздо чаще, чем бронхоспазм и кожные высыпания. Данные J. Moss (1992) свидетельствуют, что только у 20–25% больных с тяжелыми анафилактическими и анафилактоидными реакциями встречается бронхоспазм. Кожные проявления на анестезиологические препараты могут быть не связаны с влиянием гистамина. Вызываемая опиоидами кожная реакция в виде участков яркой гиперемии, а также дегрануляция мастоцитов не зависит от анальгетической активности препарата, а является следствием как высвобождения гистамина, так и прямым действием на гладкую мускулатуру. Первым сигналом высвобождения гистамина может быть кардиоваскулярный коллапс. Таким образом, любой «необъяснимый» сердечно-сосудистый коллапс, развившийся после применения лекарственного препарата, можно связать с аллергической или псевдоаллергической реакцией.

Влияние гистамина на сердечно-сосудистую систему

В организме человека имеются два вида гистаминовых рецепторов, обозначенных H_1 и H_2 . Часто клиницист считает, что антагонистом H_1 рецепторов является дефенгидрамин, а H_2 рецепторов – ранитидин или циметидин. На самом деле H_1 располагаются не только в коже и слизистой дыхательных путей, а H_2 рецепторы не ограничены желудочно-кишечным трактом. Они распределены в организме как альфа и бета адреноцепторы. В сердечно-сосудистой системе H_1 рецепторы играют такую же роль, что и альфа-адренорецепторы, а H_2 – роль бета-адренорецепторов. И это действительно подтверждается через клиническую оценку влияния гистамина на сердце человека. Сегодня

уже клонирован ген, контролирующий H_1 и H_2 рецепторы. На молекулярном уровне эти рецепторы существенно различаются. В 1983 г. были обнаружены H_3 рецепторы в ЦНС, но их роль все еще выясняется. Есть предположения, что H_3 рецепторы имеют отношение к ограничению инфлюкс ионов кальция, которые необходимы для высвобождения гистамина. Таким образом, антагонизм H_3 рецепторов проявляется в ответ на чрезмерное усиление через деполяризацию высвобождения гистамина ЦНС. Есть данные, что H_3 рецепторы могут регулировать нейротрансмиссию в межучточном мозгу и модулировать холинэргическую нейротрансмиссию на постганглионарных нервных окончаниях n. vagus. Последние исследования указывают на ингибиторную роль H_3 рецепторов (пресинаптических) в миокарде.

Давно известно, что гистамин обладает хронотропным эффектом. Увеличение ЧСС, обычно на 30 и более ударов в мин при тяжелой псевдо- или аллергической реакциях, опосредуется двумя механизмами. Первый – прямое хронотропное действие на сердце через H_2 рецепторы. Второй – через мощный выброс адреналина и норадреналина, поскольку гистамин стимулирует активность симпатoadреналовой системы. Имеются наблюдения, что в основном преобладает именно второй механизм. Это очень важно, что клиницисты не пытаются использовать бета-адреноблокаторы при развитии аллергических реакций. Организм пытается компенсировать другие эффекты на сердечно-сосудистую систему гистамина путем гиперкатехоламинемии. Использование бета-адреноблокаторов для снятия тахикардии может привести к утяжелению реакции. Это одна из нескольких ситуаций в клинической медицине, когда злокачественная тахикардия вынуждает использовать адреналин.

Следующий эффект гистамина – это инотропное действие. Может иметь место положительное инотропное действие через H_2 рецепторы миокарда и негативное инотропное влияние через H_1 рецепторы. Последнее проявляется менее значимо. Клинически это означает транзитное повышение сердечного выброса в момент реакции на гистамин. По этой причине исследователи в Европе используют при лечении застойной сердечной недостаточности импромадин, аналог гистамина. Важно отметить, что поскольку гистамин и адренергическая система оказывают очень схожие эффекты на сердце, то их надо

Наблюдается влияние гистамина и на проводимость. Удлиняется интервал PR при введении гистамина экспериментальным животным.

Гистамин может обуславливать констрикцию и дилатацию коронарных сосудов у человека через H_1 и H_2 рецепторы соответственно. Это влияние на коронарные артерии подобно, но независимо от альфа- и бета-адренергических стимулов. Так, у больного с аллергической реакцией может иметь место коронарный вазоспазм, который серьезно утяжеляет клиническую ситуацию. Поскольку в этой ситуации идет хронотропная стимуляция, то миокард переживает тяжелый стресс из-за возросшей потребности в кровотоке и его сниженной поставки. Известно, что атеросклеротически измененные участки коронарных артерий более восприимчивы не только к гистамину, но и ко многим вазоактивным веществам. Коронарные артерии имеют гистаминовые рецепторы для собственных нужд по укреплению обеспечения миокарда путем высвобождения эндогенного нитроглицерина, оксида азота, что опосредуется H_1 рецепторами. В случаях повреждения эндотелия, как, например, при атеросклерозе, констрикторный эффект гладкой мускулатуры коронарных сосудов не уравновешивается дилатацией за счет оксида азота. Таким образом происходит преобладание сосудосуживающего действия при атеросклерозе, поскольку дилатация, которая могла бы быть обеспечена через действие гистамина на эндотелий, не происходит. Следует заметить о наличии связи между аллергией и ишемической болезнью сердца. В одной работе приведены данные о том, что количество мастоцитов, окружавших коронарные артерии у лиц погибших от травмы, было значительно меньше, чем у умерших внезапно из-за инфаркта миокарда.

Гистамин снижает порог фибрилляции миокарда. Следует уточнить значение этого феномена на развитие аритмий сердца в период индукции в наркоз.

Наконец, важным проявлением выброса гистамина является снижение общего периферического сосудистого сопротивления (ОПСС). Во время аллергических и псевдоаллергических реакций наблюдалось снижение ОПСС, достаточно значительно, обусловленное участием H_1 и H_2 рецепторов. Снижение ОПСС (на 80%) не будет устранено назначением или H_1 , или H_2 блокатора. Назначаются оба: дифенгидрамин 1 мг/кг или циметидин 4 мг/кг в/венно до индукции в наркоз, если необходимо упредить снижение ОПСС. Изменения ОПСС идут в определенной последовательности: так, первые 30 сек изменений связаны с активацией H_1 рецепторов, последующие 2-5 мин преобладают эффекты H_2 рецепторов.

СРЕДСТВА ДЛЯ ОБЩЕЙ АНЕСТЕЗИИ И ГИСТАМИН

Какие препараты из арсенала анестезиолога способствуют выбросу гистамина и появлению нарушений гемодинамики? Клинический опыт показал, что морфин и меперидин могут обуславливать высвобождение гистамина, в то время как синтетические наркотики, альфентанил, суфентанил и фентанил – нет. Такие препараты как буторфанол и налбуфин, как показали преварительные данные, не высвобождают гистамин или обладают минимальным гистаминлиберирующим действием. Барбитураты в основном вызывают появление кожных пятен гиперемии, редко оказывают влияние на те клетки, которые являются участниками в регуляции сердечно-сосудистой системы. Изучение мышечных релаксантов показало, что природные кураре и их производные (кураре, метокурин, атракуриум, мивакуриум) вызывают выброс гистамина, а выраженность реакций зависит как от дозы, так и скорости введения. Если релаксанты из группы кураре вводить достаточно медленно (более минуты), то это заметно уменьшает их влияние на сердечно-сосудистую систему. Стероидные мышечные релаксанты не оказывают гистаминлиберирующего действия, но могут вызвать реакции на иммунной основе. Важно также иметь в виду, что ряд инфузионных сред, используемых в реанимационных целях, сами по себе могут провоцировать выброс гистамина или содержать гистамин в своем составе. Поэтому в случаях массивного выброса гистамина, назначение коллоидов и плазмозаменителей может усугубить ситуацию, ввиду дополнительного усиления гистаминемии.

Имеется большой разброс в индивидуальной чувствительности к гистамину. Имеется в виду, что только у 2-3 пациентов из десяти на введение одной и той же дозы морфина может появиться клинически значимое высвобождение гистамина и гипотензия. Только тогда, когда уровень гистамина в плазме превышает 2 нг/мл плазмы, будут сердечно-сосудистые нарушения. Концентрация гистамина в плазме и изменения ОПСС коррелируют ($r > 0,82$). Таким образом в 65% случаев (r^2) изменения ОПСС у больных получивших морфин обусловлены гистамином.

Часто возникает вопрос: какой из последовательно введенных препаратов вызвал реакцию? Если проявилась реакция и вводились барбитураты и релаксанты (введение было достаточно быстрым), то более вероятно, что причиной реакции послужило введение релаксанта. Есть данные, что релаксанты в семь раз чаще дают реакции, чем барбитураты. Истинная иммунная реакция на барбитураты (20% из

всех реакций на данный препарат) наиболее тяжелая из всех, поскольку компенсаторные реакции в виде возросшего сердечного выброса блокируются из-за депрессорного влияния самого барбитурата. Иммунные реакции на опиаты крайне редки, а анафилактоидные реакции могут быть ограничены путем медленного введения препарата.

Способы предупреждения гистаминлиберирующих эффектов

Один из способов – ограничение скорости введения. Болюсное введение лекарств, которые вызывают высвобождение гистамина, будет ассоциироваться с более выраженными нарушениями гемодинамики. Это в полной мере относится к мышечным релаксантам и опиоидам. Вводя начальную дозу лекарства в течение времени превышающего полураспад гистамина, удается, в отличие от быстрой болюсной инфузии, существенно ограничить появление побочной реакции. От препаратов, таких как атракуриум и мевакуриум, или любой другой курареподобный препарат, которые являются известными либераторами гистамина, можно ожидать непредсказуемые гемодинамические эффекты. Но это не значит полного отказа от них. Во многих случаях можно предупредить их побочное действие. Тем не менее, всегда надо иметь настороженность и помнить об их медленном в/венном введении.

Следующий вариант минимизации побочных эффектов указанных препаратов – это использование H_1 и H_2 антагонистов. Как было указано выше H_1 и H_2 рецепторы отличаются по своей сущности. Блокирование только одного из этих двух рецепторов приводит к неадекватной блокаде гистамина. Большинство антигистаминных средств используемых в настоящее время относятся к H_1 блокаторам и могут блокировать только около 30% гистаминовых рецепторов. H_1 рецепторы обладают феноменом десенситизации. Поэтому больным с риском развития псевдоаллергической реакции следует назначать антигистаминные препараты H_1 и H_2 действия за сутки до предстоящей операции, чтобы добиться адекватного «насыщения» рецепторов антигистаминным средством. Данная методика показала относительную эффективность в отношении наркотиков и мышечных релаксантов. Так, у больных, получавших высокие дозы морфина при операциях на сердце, не наблюдали нарушений гемодинамики, несмотря на такой же уровень гистамина в контрольной группе. Премедикация с одним антагонистом гистаминовых рецепторов малоэффективна.

И еще один путь снижения частоты побочных реакций – это модификация структуры лекарственного средства. Так, метакуроний, не-

давно вошедший в клиническую практику, является крайне слабым либератором гистамина. Небольшие изменения в его молекуле позволили существенно уменьшить количество высвобожденного гистамина. Выбор препаратов должен быть достаточно широк для клинической практики.

ИСТИННЫЕ АЛЛЕРГИЧЕСКИЕ РЕАКЦИИ

Среди известных анестезиологических препаратов на мышечные релаксанты падает 88% случаев анафилаксии. Во Франции за 5-летний период зарегистрировано 162 реакции во время общей анестезии на мышечные релаксанты, из них 47% были связаны с введением сукцинилхолина, а 24,5% - с введением векурония. В Австралии высокий процент реакций на атракуриум. Кроме того, помимо медикаментозных средств, больные могут показывать тяжелые, вплоть до летального исхода, реакции на латекс, на сосудистые графты. Больные диабетом имеют сопутствующие антитела к протамину. Профилактика антигистаминными препаратами малоэффективна.

Анафилактические реакции встречаются реже анафилактоидных. При истинной аллергической реакции также имеет место высвобождение гистамина, но это не единственный и не главный медиатор. Во время реакции опосредованной иммунными механизмами происходит образование лейкотриенов, которые являются мощными коронарными вазоконстрикторами и обладают отрицательным инотропным действием. Достаточно трудно бывает клинически отдифференцировать действие гистамина и лейкотриенов. Тем не менее, в исследованиях, когда проводился мониторинг чрезпищеводной эхокардиографии, было показано, что положительный инотропный эффект гистамина преобладал над отрицательным действием лейкотриенов. При премедикации H_1 и H_2 блокаторами частота аллергических реакций существенно не изменялась, но их течение не было фатальным и все больные выздоровели. Надо отметить, что 90% аллергических реакций развивались к 10 минуте после применения препарата. Следует стандартизировать включение антигистаминных препаратов H_1 и H_2 классов в премедикацию, особенно когда планируется использование контрастных веществ. Назначение per os метилпреднизолона (32 мг) у взрослых за 12 и 2 часа до **проведения** контрастных препаратов уменьшило число тяжелых реакций.

Лечение реакций

Существует несколько правил, которых следует придерживаться. Подозрение на развитие реакции должно возникать, если у больного

имеет место рост ЧСС более 30 ударов в мин и внезапное снижение систолического давления более чем на 30 мм рт.ст. (эти данные для взрослых). 90% реакций развиваются спустя 10 мин после введения. Кожные проявления могут присутствовать или отсутствовать. Небольшие объемы инфузионной терапии будут явно недостаточны для устранения капиллярной «утечки» и сниженного ОПСС. Требуется немедленное назначение оксигенотерапии и проведение активной инфузионной терапии (часто более 5-6 литров у взрослых пациентов, детям 20-40 мл/кг·час). Если системное сосудистое сопротивление остается низким с персистирующей тахикардией, назначают адреналин ($\geq 0,05$ мкг/кг·мин) для прекращения анафилактической реакции. Эфедрин чаще всего не дает желаемого эффекта. Антигистаминные препараты могут назначаться, но это не препараты первого эшелона при уже состоявшейся аллергической реакции. Предлагается следующий протокол мероприятий:

1. Внезапно развившаяся тахикардия (>30 ударов в мин) и/или гипотензия (≥ 30 мм рт.ст.) спустя 10 мин после введения препарата – это реакция на медикаментозное средство. Важно не просмотреть механические причины.
2. Бронхоспазм, кожная сыпь и др. – подтверждающие симптомы наличия реакции.
3. Прекратить введение средств для общей анестезии.
4. Подача в дыхательные пути 100% кислорода.
5. Если больной не интубирован, лучше использовать лицевую маску, чем вводить препараты для облегчения интубации трахеи.
6. Адреналин 0,2-0,4 мг в/венно взрослому (не использовать ампулу с розовым окрашиванием р-ра, т.к. адреналин в этом случае стал неактивным адренохромом). Приготовиться для возможной его инфузии (5-10 мкг/мин для взрослых, детям – 0,05-0,5 мкг/кг·мин).
7. Волемиическая поддержка (активно 2-4 л кристаллоидов в/венно).
8. Раннее назначение бикарбоната.
9. При персистирующей реакции – в/венное введение антигистаминных средств, H_1 и H_2 блокаторов. Уменьшают сосудистую проницаемость и колебания гемодинамики.
10. Наблюдение за больным не менее 24 часов в отделении интенсивной терапии.

Больные с тяжелыми иммунными реакциями нуждаются в тщательном протоколировании клинических проявлений, их динамики, особенно если речь идет о развившемся критическом состоянии. Же-

лательно определение уровня гистамина в плазме и триптазы (энзим, высвобождающийся при дегрануляции тучных клеток). При уровне триптазы в плазме 1-2 ng/ml отмечается тяжелая гипотензия, а при 20 ng/ml остановка сердечной деятельности. Период полураспада триптазы составляет 90 мин.

Лучшей мерой защиты больного от последствий высвобождения гистамина являются бдительность и образованность врача. Поэтому всегда должна присутствовать настороженность анестезиолога при применении препаратов с гистаминлиберирующим действием, которое может проявиться гемодинамическими нарушениями. Важно помнить, что влияние гистамина на гемодинамику может быть предупреждено, а развившиеся последствия высвобождения гистамина могут не без успеха поддаваться лечению.