

V květnu roku 2020 byla 40letá pacientka přijata na chirurgické oddělení k plánovanému operačnímu výkonu (snesení análních duplikatur). V den plánovaného výkonu před úvodem do celkové anestézie po podání analgezie (sufentanil 10 mcg intravenózně) se náhle do 5 sekund objevila porucha vědomí se zástavou dechu s rozvojem erytému na hrudi a kubitálních oblastí více vpravo. Prodechována obličejovou maskou s  $O_2$  6 L/min., saturace parciálního kyslíku při řízené ventilaci maskou byla 99%, z dalších monitorovaných vitálních funkcí tepová frekvence se sklonem k tachykardii 110-120/min., bez hypotenze, spíše sklon k hypertenzi s hodnotami krevního tlaku kolem 160/90 mmHg. Poslechově dýchání sklípkové s oboustrannými spastickými fenomény. Pro podezření na alergickou reakci u „polyvalentní“ alergičky byly podány kortikoidy (Solu-Medrol 40 mg) a antihistaminikum (Dithiaden 1 mg) intravenózně s vymizením kožního výsevu a spastických fenoménů. Stav napodoboval kurarizaci (navození svalové relaxace) než typickou alergickou reakci, opakovaně anesteziologickou sestrou kontrolováno, že se jednalo o podání opioidu a nikoli periferního myorelaxans. Změřen TOF (train of four) s hodnotou 0. (TOF jeden z nejčastěji používaného stimulačního režimu k měření svalové relaxace, který umožňuje měřit všechny hloubky svalové relaxace kromě velmi hlubokého bloku. Jedná se o sérii čtyř po sobě jdoucích pravoúhlých impulzů. Nerelaxovaný sval reaguje na tyto čtyři impulzy čtyřmi stejně silnými svalovými záškuby-poměr mezi silou 4. a 1. svalového záškubu vyjadřuje parametr TOF-ratio, TOF-ratio bez aplikace svalového relaxancia je tedy rovno 1,0).

Po 10 minutách pozvolný návrat spontánní ventilace s postupným návratem vědomí se zvyšováním hodnot TOF až na hodnotu 80 %, pacientka byla po 40 minutách plně při vědomí. Cestou toxikologické laboratoře vyšetřen zbytek podané látky ve stříkačce. Bylo potvrzeno, že aplikovaný lék byl sufentanil.

Předoperačně pacientce aplikován v rámci premedikaci Dipidolor (piritramidum) 15 mg intramuskulárně, po kterém se neobjevila žádná alergická reakce. Předchozí operační zákroky v celkové anestezii jež pacientka absolvovala v minulosti, byly bez komplikací nebo projevů alergické reakce. Pacientka sama popisovala událost následovně: na

sále po aplikaci první injekce se objevilo tuhnutí pravé horní končetiny, ramena a jazyka s postupným přechodem na celé tělo. Nebyla jsem schopna slovní komunikace, oční kontakt zachován, nulová hybnost.

Z anamnestických údajů: očkování bez komplikací, v dětství a dospělosti nebyl/není zvýšený sklon k infekcím nebo zánětům. Tlaková kopřivka (urticaria facticia), kontaktní dermatitida po expozici s epoxidy, vertebrogenní algický syndrom při statické poruše páteře, oboustranná radiální epikondylitida, cervikokraniální syndrom, benigní polypy tlustého střeva, syndrom pánevní kongesce v anamnéze. Stav po hysterektomií s oboustrannou tubektomií pro krvácení, stav po plastice břišní stěny (abdominoplastika), stav po sklerotizaci varixů dolních končetin, stav po embolizaci ovarické žíly oboustranně pro kongestivní pánevní syndrom, stav po snesení perianálních duplikatur, stav po excizi junkčního melanocytového névu v oblasti trupu. Bez chronické medikace. Nekuřačka, pracující v kuchyni mateřské školy. Z rodinné anamnézy otec zemřel v 64 letech na rakovinu tlustého střeva, matka v 67 letech, příčina smrti neznámá. Má jednu sestru, léčící se s thyreopatií a tři děti, jež jsou zdraví.

V alergické anamnéze byla uvedena následující léčiva, u kterých se údajně po aplikaci objevily alergické projevy, avšak chyběl jakýkoli popis reakcí - jodová kontrastní látka, tetracyklin (Doxyhexal), sulfamethoxazolium/trimethoprim (Biseptol), cefuroxim axetil (Xorimax), nitrofurantoin (Nitrofurantoin), azithromycin (Azitrox), fluorochinolony, amoxicilin/kyselina klavulanová (Augmentin), metronidazol (Enzitol), lokální antimykotika ciclopiroxolamin (Dafnegin) a fentikonazol (Lomexin), tramadol (Tralgit). Sama pacientka si klinické projevy po podání výše uvedených léčiv téměř nepamatovala, údaje byly velmi nepřesné, nekonzistentní. Obrázek dotazník vícečetné lékové přecitlivělosti s kontaktováním registrujícího praktického lékaře o doplnění informací, aby následně mohlo být posouzeno, o jaké případné nežádoucí účinky se mohlo jednat. Získány částečné informace, ze kterých se nešlo adekvátně vyjádřit, zda se jednalo o nežádoucí účinky léků typ A („augmented“) nebo B („bizarre“), zejména pro chybění časových sousledností a přesného popisu symptomů. Pro představu: po Cotrimoxazolu po vysazení se objevil kožní exantém a křeče v podbřišku, po Doxyhexalu zažívací potíže s kožním výsevem, u Xorimaxu kožní výsev, po Augmentinu kašel a mykóza, u Azitroxu bolesti hlavy, po Entizolu pálení močového měchýře, po podání kontrastní

látky horkost celého těla a tak dále. Mnoho uvedených symptomů po podání daného léčiva nebyla jistě alergického původu mediovanou přes IgE reakci!

Po prostudování anamnestických údajů by se mohlo s největší pravděpodobností jednat o nežádoucí účinek léku typ A („augmented“), jelikož muskulární rigidita, respirační deprese a bronchospasmus jsou popisovány při velmi rychlém podání sufentanilu, kožní změny by mohly souviset s efektem přímé histaminoliberace opiátů. Jelikož se potíže objevily do 5 sekund od podání bez poklesu krevního tlaku (při monitoraci tendence k hypertenzi), byla IgE-mediovaná reakce velmi málo pravděpodobná, poněvadž typické projevy IgE mediované reakce při úvodu do anestezie se většinou dostavují během 3-4 minut od zahájení a jsou doprovázené poklesem krevního tlaku!

Zlatým standardem k průkazu lékové alergie (IgE-mediované) nebo tolerance konkrétního léku je provedení provokačního testu. Před realizací provokačního testu se sufentanilem bylo nutné provést vyšetření ke zjištění přítomnosti případné časné senzibilizace prostřednictvím IgE protilátek na danou látku, a to nejen laboratorními testy vyznačující se nízkou senzitivitou, ale zejména kožními testy (skin prick a intradermální) dle doporučení neiritačními koncentracemi léků pro kožní testy podle Brockowa. V laboratorních testech byla vyšetřena bazální hladina tryptázy a diaminoxidázy včetně schopnosti degradace histaminu v séru (HNMT), specifické IgE protilátky na latex a chlorhexidin (skryté alergen) a nakonec funkční testy BASO (test aktivace bazofilů) se sufentanilem, viz. tabulka. Vyšetřované laboratorní parametry byly bez patrné patologie.

Maximální ředění pro skin prick test (SPT) u sufentanilu je 0,005 mg/ml, tj. neředěná koncentrace originálního léku, maximální koncentrace pro intradermální test (IDT) je 0,0005 mg/ml (tj. ředění 1:10).

U pacientky byl skin prick test (SPT) negativní, při jeho negativitě bylo možno přistoupit k provedení

intradermálnímu testu (IDT) a to ve dvou ředěních 1:100 (0,00005 mg/ml) a 1:10 (0,0005mg/ml). IDT s vyšší koncentrací lze provádět pouze tehdy, pokud předchází test o nižší koncentraci byl negativní. Intradermální testy byly též negativní.

Výhodou prick testu je jeho jednoduchost, rychlost a vysoká specifita, nicméně pro lékové alergen má nízkou senzitivitu, proto se při negativním výsledku doplňuje test intradermální. Ten má vyšší senzitivitu, ale vyžaduje vhodnou formu léku, správnou techniku a znalost vhodné koncentrace pro konkrétní lék. Při vyšších koncentracích působí některé léky iritačně a mají tendenci vyvolávat lokální podráždění.

Vzhledem k negativitě kožních testů a laboratorních vyšetření za souhlasu pacientky po podpisu informovaného souhlasu bylo možno přistoupit k provedení provokačního testu na monitorovaném lůžku anesteziologicko-resuscitačního oddělení. Sestaven provokační protokol s podáním tří dávek v ředění 1:1000, 1:100 a 1:10 v časových odstupu za aktivní monitorace případných alergických symptomů s dosažením kumulativní dávky testovaného léčiva.

Závěr: u pacientky byl provokační test negativní. Tímto nebyla prokázána IgE mediovaná reakce na sufentanil. U pacientky se jednalo o nežádoucí účinek typ A. Doporučení pro plánovanou celkovou anestézii bylo při úvodu do anestezie aplikovat opiáty striktně pomalu!

#### Tabulka

Test aktivace bazofilů se sufentanilem	
Negativní kontrola	3 %
Pozitivní kontrola	28 %
Sufenta 0 x	4,7 %
Sufenta 5 x	2,2 %
Sufenta 10 x	3,7 %
Sufenta 50 x	4,5 %
Sufenta 100 x	4,9 %
Více než 10% aktivovaných bazofilů je považováno za pozitivní výsledek x- počet ředění	