

Анафилаксия

Запрещенные субстанции:

Эпинефрин (адреналин), глюкокортикоиды, ингаляционные бета -2- агонисты

1. Введение

Анафилаксия – системная реакция гиперчувствительности, которая имеет внезапное начало и может привести к смерти. Обычно она развивается в общественных местах и в быту. Распространенность анафилаксии составляет 0,05-2%. Частота проявлений увеличивается (хотя присутствуют географические вариации) особенно у молодых людей, что отражается в увеличении числа посещений отделений неотложной помощи, госпитализаций, в том числе и в реанимационные отделения. Тем не менее, уровень смертности у госпитализированных не высок.

Анафилаксии обычно включают в себя IgE-зависимый механизм. Частыми триггерами являются продукты питания (например, арахис, лесные орехи, моллюски), яды жалящих насекомых, натуральный каучуковый латекс, рентгеноконтрастные вещества, лекарственные средства (например, бета-лактамы антибиотики или нестероидные противовоспалительные препараты). Анафилаксия также может быть спровоцирована прямой (не иммунной) активацией тучных клеток такими факторами как физическая нагрузка, холод, жара, солнечный свет/УФ-излучение, этанол и некоторые лекарственные препараты (например, опиоиды). Идиопатическая анафилаксия является диагнозом исключения, когда триггер не может быть идентифицирован.

2. Диагностика

а. Анамнез

Клинический диагноз анафилаксии основан на подробном описании эпизода обострения и на идентификации внезапного возникновения характерных симптомов, как правило, в течение нескольких минут или часов после действия триггера. Прогрессирование симптомов анафилаксии может быть молниеносным, и смерть может наступить в течение нескольких минут после появления первых симптомов.

6. Диагностические критерии

Вероятность анафилаксии высока, когда наблюдается один из следующих 3 критериев:

1. Острое начало болезни (от минут до нескольких часов) с проявлениями на коже и слизистых оболочек (например, крапивница, зуд, покраснение, отек губ/языка) и, как минимум, одно из следующих проявлений:

- а. Дыхательная недостаточность (одышка, бронхоспазм, сопровождающийся хрипами, стрidor, гипоксемия);
- б. Снижение артериального давления или связанных с ним симптомов дисфункции органов-мишеней (гипотония, коллапс, недержание мочи).

2. Два или более из следующих проявлений, которые возникают вскоре после экспозиции вероятного аллергена (несколько минут или часов):

- а. Вовлечение кожи и слизистой
- б. Дыхательная недостаточность
- в. Снижение артериального давления (АД)
- г. Гастроинтестинальные проявления (спазмы, боли в животе, рвота)

3. Снижение АД после воздействия аллергена, известного для этого пациента (минуты-часы); у взрослых: систолическое АД менее 90 мм рт.ст. или снижение более чем на 30% от исходного уровня у данного лица.

в. Дифференциальная диагностика

Может включать в себя: генерализованный зуд, острая астма, обморок, паническая атака или острый приступ тревоги, аспирация инородного тела, сердечно-сосудистое заболевание, неврологическое заболевание, пищевое отравление, неорганические заболевания, например, дисфункция голосовых связок.

г. Исследования

Лабораторные тесты, подтверждающие диагноз анафилаксии, не являются общедоступными, и не доступны в экстренных ситуациях, поскольку их выполнение занимает минимум 3-4 часа.

Наиболее широко используемым во всем мире тестом, является измерение уровня сывороточной триптазы, для чего забор крови проводится от 15 минут до 3 часов после появления симптомов. Несмотря на то, что повышенный уровень триптазы может иногда использоваться для подтверждения клинического диагноза анафилаксии, тест не является специфическим, т. к. может быть повышен у пациентов с инфарктом миокарда. Нормальный уровень триптазы не позволяет исключить диагноз анафилаксии. Уровень триптазы редко повышается в случаях анафилаксии, вызванной приемом пищи и часто повышен при анафилаксии, вызванной укусами насекомых.

Таким образом, анафилаксия является клиническим диагнозом и не нуждается в лабораторном подтверждении.

3. Лечение

а. Наименование запрещенной субстанции:

1) Эпинефрин (адреналин). (S6 Стимулятор. Запрещен только в соревновательный период).

Эпинефрин является препаратом первой линии при острой анафилактической реакции.

Путь введения: внутримышечные инъекции в среднелатеральную поверхность бедра.

Дозировка:

При использовании автоинъектора адреналина (0,3 мг для взрослых, т.е. >30 кг, или 0,15 мг для детей весом 15–30 кг) или адреналин в ампулах 0,01 мг/кг в разведении 1:1000 (1 мг/1мл), (максимум 0,5 мг для подростков старше 12 лет или взрослых).

Частота: при необходимости инъекцию можно повторить через 5-15 минут.

Рекомендуемая длительность: в большинстве случаев достаточно 1-2 дозы.

(Примечание: в сложных случаях отсутствия реакции на введенный внутримышечно адреналин, может потребоваться внутривенная инфузия адреналина 1 мл. 1:1000 в 1000 мл. физраствора. Это должно быть сделано только специалистами интенсивной терапии или под их наблюдением. Внутривенное введение адреналина несет риск сердечной аритмии и должно использоваться с чрезвычайно осторожностью).

Требования к ТИ: требуется ретроактивный запрос (т.е. после устранения чрезвычайной ситуации) на ТИ по экстренным показаниям на эпинефрин (адреналин), если препарат был использован в соревновательный период.

Если используется во внесоревновательный период, то ТИ не требуется, но в относительно маловероятном случае, если использование во внесоревновательный период приведет к положительному результату анализа, спортсмену будет разрешено подать ретроактивный запрос в соответствии с МСТИ. Таким образом, спортсмен должен подготовить медицинские документы, если ТИ потребуется в будущем.

Спортсменам, которым всегда необходимо носить с собой автоинъектор, рекомендуется подавать запрос на ТИ (заблаговременно), так как Всемирный Антидопинговый Кодекс запрещает спортсменам носить при себе запрещенную субстанцию без наличия действующего разрешения на ТИ

Примечание: Изменения в Кодексе ВАДА от 2021 года теперь разрешают спортсменам носить с собой EpiPen не беспокоясь о том, что его могут обвинить в хранении запрещенных субстанций. Однако Спортсмен должен быть в состоянии представить медицинское обоснование, наличия в анамнезе аллергии или анафилаксии, если их об этом попросит соответствующая антидопинговая организация (АДО).

Кодекс ВАДА 2021 [Комментарий к статьям 2.6.1 и 2.6.2: Приемлемое обоснование может включать: например,

(а) Спортсмен или врач команды, перевозящие Запрещенные субстанции или Запрещенные Методы для использования при острых и неотложных ситуациях (например, автоинъектор адреналина), или

(b) Спортсмен, обладающий Запрещенной субстанцией или Запрещенным методом для терапевтических целей незадолго до подачи запроса и получения решения по ТИ.]

2) S.9 Системные глюкокортикоиды (ГКС). Запрещены только в соревновательный период (например, гидрокортизон или метилпреднизолон/преднизон)

Плюсы ГКС при анафилаксии остаются недоказанными, и они должны быть использованы только как препараты второй линии терапии при анафилаксии. Действие препаратов начинается через несколько часов, поэтому ГКС не рекомендуются в качестве первой линии или единственной терапии, но могут быть полезны для 5% людей, страдающих анафилаксией, с двухфазными реакциями или с персистирующим кашлем. Довольно распространенной практикой является 2-3 дневной курс пероральных глюкокортикоидов для вероятности снижения риска симптомов рецидива после тяжелой реакции. Дозировка экстраполируется на основе их применения при острой астме.

В некоторых случаях тяжелой кожной аллергической реакции, которая не поддается терапией местными глюкокортикоидами и пероральными антигистаминными средствами, может быть проведено лечение пероральными глюкокортикоидами. Если это требуется во время соревнований или незадолго до них, необходимо подать запрос на ТИ. В этих кожных реакциях обычно не будет присутствовать системный компонент, и их не следует путать с анафилаксией.

Путь введения: рекомендуется внутривенное или пероральное введение в зависимости от показаний, указанных выше.

Дозировка: перорально преднизолон 1 мг/кг (обычно до 50 мг) или внутривенно гидрокортизон 5 мг /кг (обычно до 200-250 мг).

Частота: обычно достаточно одной дозы для стабилизации состояния. Также может быть назначен короткий курс пероральных ГКС на несколько дней после серьезного приступа.

Рекомендуемая длительность: Короткий ограниченный период времени, в период стабилизации состояния и несколько дней после этого.

Требования к ТИ:

В соответствии с Запрещенным списком 2022 года, пероральное, ректальное или любые инъекционные способы использования глюкокортикоидов (ГКС) запрещены только в соревновательный период, и для их использования в соревновательный период потребуется разрешение на ТИ (обычно ретроактивный запрос; статья 4.1.а МСТИ "неотложная медицинская помощь").

Однако в пробе мочи, отобранной во время соревнований, могут быть обнаружены уровни ГКС, превышающие установленные уровни лабораторных отчетов, даже если использование препарата происходило во внесоревновательный период. В соответствии с Кодексом, полученный положительный допинг-тест, известный как неблагоприятный результат анализа, может привести к тому, что спортсмен будет подвергнут санкциям в соответствии с концепцией строгой ответственности. В соответствии со статьей 4.1д МСТИ, спортсмену разрешается подать ретроактивный запрос на ТИ если в его пробе обнаружена субстанция, запрещенная в соревновательный период, которую он использовал во внесоревновательный период.

3) Ингаляционные бета-2-агонисты (S.3 Бета-2-агонисты, запрещены все время), например, сальбутамол.

Бета-2-агонист, такой как сальбутамол, может быть использован, если присутствует персистирующий кашель, несмотря на использование эпинефрина внутримышечно.

Путь введения: ингалятор (+/- спейсер) или небулайзер.

Дозировка: ингалятор: начальная доза 2-4 ингаляции, с дополнительными дозами по потребности. Небулайзер: 2,5 мг/3 мл или 5 мг/3 мл через небулайзер.

Длительность: во время обострения и в последующие 2-3 дня.

Требования к ТИ:

Хотя сальбутамол не запрещен при ингаляционном применении в терапевтических дозировках, если используются более высокие дозы*, требуется ретроактивное ТИ. Применение сальбутамола (выше максимальных уровней) или пероральный прием запрещен в любое время.

*Если спортсмену необходимы ингаляции больше разрешенной дозировки сальбутамола 1600 мкг/24 часов (не более 600 мкг/8 часов), для них потребуется разрешение на ТИ.

*Использование сальбутамола через небулайзер, вероятно, приведет к тому, что концентрация сальбутамола в моче превысит порог 1000 нг/мл, что также потребует разрешение на ТИ.

Для получения дополнительной информации о предельных дозировках см. *Руководство по ТИ для врачей - бронхиальная астма.*

4) Физраствор внутривенно:

Может потребоваться для реанимации при гиповолемическом шоке. Физраствор не запрещен, но внутривенное введение в объеме больше 100 мл. за 12 часов является запрещенным методом. Если потребуется вводить физраствор внутривенно, это, скорее всего, будет проведено в больнице и поэтому не потребует ТИ. Если эта терапия потребуется вне больницы, в таком случае следует обратиться с запросом на ретроактивное ТИ по экстренным показаниям.

4. Другие незапрещенные альтернативные варианты лечения

Не запрещенных препаратов первой линии терапии для лечения анафилаксии не существует. Препараты второй линии терапии не являются жизненно важными, потому что они не облегчают обструкцию верхних дыхательных путей, гипотензию или шок.

Антигистаминные препараты:

- Антигистаминные препараты не играют роли в лечении или профилактике респираторных, или сердечно-сосудистых симптомов анафилаксии.
- Не используются пероральные седативные антигистаминные препараты, так как побочные эффекты (сонливость или заторможенность) могут имитировать некоторые признаки анафилаксии.
- Инъекционный прометазин не должен использоваться при анафилаксии, так как он может усугубить заболевание и вызвать мышечный некроз.

5. Последствия для здоровья при отсутствии лечения

Возможны летальный исход или инвалидность вследствие гипоксически-ишемической энцефалопатии.

6. Мониторинг лечения

В идеале пациент должен проходить лечение в отделении интенсивной терапии.

В момент выписки пациент должен быть снабжен эпинефрином (адреналином) для самостоятельного введения в случае рецидива анафилаксии. Пациенты с риском рецидива должны иметь один или более автоинъектор эпинефрина (адреналина) все время. Пациенты также должны иметь личный план действий в экстренной ситуации и носить медицинскую идентификационную бирку.

Рекомендуется последующее обследование специалистом для выявления специфического триггера анафилаксии.

7. Срок действия ТИ

Запрос от спортсмена на ТИ для эпинефрина (адреналина) после лечения анафилаксии будет ретроактивным.

Спортсмены, которые подвержены риску анафилаксии, в будущем и должны иметь при себе автоинъектор эпинефрина (адреналина) который всегда будет находиться с ними, должны иметь медицинскую документацию, содержащую подробную информацию о состоянии здоровья, если им потребуется использовать ЭпиПен во время соревнований или их попросят соответствующие АДО объяснить причину наличия при них Эпипена.

Ретроактивное ТИ может потребоваться для введения глюкокортикоидов запрещенными способами, если они применяются во внесоревновательный период или очень близко к соревнованиям и обнаружены в пробе мочи при допинг-контроле.

Ретроактивный запрос на ТИ также требуется для ингаляционного использования сальбутамола, если дозировка превышает порог, указанный в запрещенном списке ВАДА или сальбутамола через небулайзер.

Долгосрочное разрешение на применение пероральных или внутримышечных глюкокортикоидов в случае анафилаксии не должно быть одобрено. Если есть необходимость их использования в качестве сопутствующего лечения анафилаксии в экстренных случаях во время соревнований, можно подать запрос на ретроактивное ТИ.

8. Таблица 1

Субстанция	Способ введения	Требуется ли ТИ, если используется в соревновательный период?	Требуется ли ТИ, если используется во внесоревновательный период?	Условие для ретроактивного ТИ
Эпинефрин/адреналин	Внутримышечно/ внутривенно	да	нет	4.1. а
Глюкокортикоиды	Перорально/ инъекционно	да	нет**	4.1.а (**при обнаружении в соревновательной пробе - 4.1д)
Бета-2 -агонисты сальбутамол 1. >1600мкг/24 часа (>600 мкг/8 часов). 2. небулайзер	Ингаляционно/ небулайзер	да	да	4.1. а
Физ. р-р >100 мл за 12 часов вне рамок госпитализации	внутривенно	да	да	4.1. а

9. Список литературы

1. Campbell RL, Bellolio 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; 3:76-80.
2. Campbell RL, Bellolio MF, Motosue MS, Sunga KL, Lohse CM, Rudis MI. Autoinjectors Preferred for Intramuscular Epinephrine in Anaphylaxis and Allergic Reactions. *West J Emerg Med*. 2016 Nov;17(6):775-782. Epub 2016 Oct 7.
3. Lee S, Sadosty AT, Campbell RL. Update on biphasic anaphylaxis. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2016 Aug;16(4):346-51. doi: 10.1097/ACI.0000000000000279.
4. Moore LE, Kemp AM, Kemp SF. Recognition, Treatment, and Prevention of Anaphylaxis. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2015; 35:363-374.
5. Motosue MS, Bellolio MF, Van Houten HK, Shah ND, Campbell RL. Increasing Emergency Department Visits for Anaphylaxis, 2005-2014. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017 Jan - Feb;5(1):171-175 doi: 10.1016/j.jaip.2016.08.013.
6. Pravettoni V, Cristoforo I. Diagnosis of exercise-induced anaphylaxis: current insights. *J Asthma Allergy*. 2016; 9: 191-198. Published online 2016 Oct 27. doi: 10.2147/JAA.S109105.
7. Simons FER, Arduso L, Beatrice Biol M, El-Gamel YM. World Allergy Organization Guidelines for the Assessment and Management of Anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011; 4:13-37.
8. Simons FE, Ebisawa M, Sanchez-Borges M, Thong BY, Worm M, Tanno LK, Lockey RF, El-Gamal YM, Brown SG, Park HS, Sheikh A. 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.
9. Wolbing F, Fischer J, Koberle M, Biedermann T. About the role and underlying mechanisms of cofactors in anaphylaxis. *Allergy* 2013; 68:1085-92.
10. "Medical Information to Support the Decisions of TUECs - Asthma." World Anti-Doping Agency, Accessed 8 March 2018 www.wada-ama.org/en/resources/therapeutic-use-exemption-tue/medical-information-to-support-the-decisions-of-tuecs-asthma