

**Prof. dr hab. med. Jerzy Liebhart**

Katedra Chorób Wewnętrznych i Alergologii Akademii Medycznej we Wrocławiu

# Wstrząs polekowy

## Podstawowe definicje

Wstrząs jest definiowany jako stan głębokich hemodynamicznych i metabolicznych zaburzeń, charakteryzujący się niezdolnością układu krążenia do podtrzymania wystarczającej perfuzji ważnych dla życia narządów. Może on być następstwem niedostatecznej objętości krwi krążącej (wstrząs hipowolemiczny), niewydolności serca (wstrząs kardiogeny) lub nieadekwatnego napięcia wazomotorycznego (tzw. wstrząs dystrybucyjny), którego jedną z postaci jest wstrząs anafilaktyczny [1].

Wstrząs anafilaktyczny rozwija się m. innymi w następstwie niepożądanego reakcji na lek (*Adverse Drug Reaction* – ADR), która w polskiej terminologii jest określana jako nadwrażliwość lub nietolerancja leku. Według definicji jest to: „szkodliwa, niezamierzona odpowiedź na preparat zastosowany w standardowych dawkach w profilaktyce, diagnostyce lub leczeniu schorzeń”. Szerszym i mniej precyzyjnym pojęciem jest zdarzenie niepożądane (*Adverse Drug Event* – ADE), w skład którego wchodzi również skutki niewłaściwego zastosowania lub przedawkowania leku [2]. Wstrząs spowodowany przedawkowaniem leku jest zagadnieniem z kręgu zainteresowania toksykologii i dlatego nie będzie przedmiotem rozważań w tym opracowaniu.

Wstrząs anafilaktyczny niekiedy niestusznie bywa jednoznacznie utożsamiany z pojęciem anafilaksji. Według najnowszego raportu [3] komitetu ds. rewizji nomenklatury Światowej Organizacji Alergologii (*World Allergy Organization* – WAO): „Anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu uogólnioną lub systemową reakcją nadwrażliwości”. Termin alergiczna anafilaksja powinien być używany, gdy reakcja ta jest uwarunkowana przez mechanizm immunologiczny zależny od przeciwciał IgE oraz IgG, albo od kompleksów immunologicznych.

Anafilaksja mediowana przez przeciwciała klasy IgE może być określana jako IgE-zależna alergiczna anafilaksja. Z kolei w przypadkach anafilaksji rozwijającej się w następstwie jakiegokolwiek niealergicznego przyczyny należy stosować termin anafilaksja niealergiczna. Zgodnie z tą definicją w pojęciu anafilaksji mieści się nie tylko wstrząs, ale również bardzo ciężka izolowana reakcja bronchospastyczna i zagrażający życiu izolowany obrzęk krtani.

Reakcja anafilaktyczna zazwyczaj rozwija się w ciągu minut od zadziałania czynnika wywołującego. Niekiedy

jednak „okres utajenia” może sięgać 2 godzin. Objawy pojawiają się bardzo szybko, np. po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe lub parenteralnym podaniu leku, później w alergii pokarmowej lub po lekach doustnych. W aspekcie patofizjologicznym ciężką anafilaksję definiuje się jako: „systemową reakcję, która obejmuje dwa lub więcej narządy lub układy i jest spowodowana uwalnianiem aktywnych mediatorów z mastocytów i bazofili”

**„Anafilaksja jest ciężką, zagrażającą życiu uogólnioną lub systemową reakcją nadwrażliwości”.**

[4]. Powszechnie akceptowana jest czterostopniowa klasyfikacja ciężkości reakcji anafilaktycznej (stopniem 5 jest zgon).

W I stopniu pojawiają się objawy skórne (pokrzywka, uogólniony rumień obrzęk naczyń ruchomych); w stopniu II krążeniowe (tachykardia, spadek ciśnienia) oraz ze strony układu pokarmowego (nudności i wymioty, biegunka); w stopniu III rozwija się pełno-objawowy wstrząs, w części przypadków także bronchospazm lub obrzęk krtani; w stopniu IV dominuje głęboki wstrząs z ciężkimi objawami ogólnymi i niewydolnością krążeniowo-oddechową. Łatwo zauważyć, że klasyfikacja częściowo rozmija się z definicją. Trudno jest bowiem uznać, że objawy charakterystyczne dla I stopnia ciężkości należą do zagrażających życiu. Tego rodzaju rozbieżność powoduje problemy interpretacyjne. Znajduje to swoje odzwierciedlenie w sposobie zapisywania rozpoznania zgodnie z kodem ICD-9.

## Częstość występowania

Z opisanych wyżej powodów częstość występowania reakcji anafilaktycznych jest trudna do oceny. Większość publikacji dotyczy wyselekcjonowanych grup, doniesienia opisujące populacje ogólne są nieliczne. Wszystkie badania opierają się na retrospektywnej analizie dokumentacji szpitalnych lub elektronicznych regionalnych baz danych.

Moneret-Vautrin i wsp. podjęli próbę podsumowania badań epidemiologicznych z tego zakresu. Ocenili, że „ciężka anafilaksja” (która w ich ujęciu odpowiada wstrząsowi) występuje u 1-3 osób na 10 000 miesz-

kańców, a zgon w 1-3 przypadkach na milion. Autorzy podkreślają istnienie znaczących rozbieżności w rozpatrywanych danych odnosząc je między innymi do niedostatecznego doprecyzowania stosowanych definicji i niejasnej w wielu przypadkach etiologii. Ważne znaczenie wydaje się mieć również ogólny poziom opieki zdrowotnej na danym terenie [4].

**W pojęciu anafilaksji mieści się nie tylko wstrząs, ale również bardzo ciężka izolowana reakcja bronchospastyczna i zagrażający życiu izolowany obrzęk krtani.**

Konsekwentne metodologicznie doniesienia pochodzą ze Stanów Zjednoczonych. W opublikowanej w 2004 roku pracy Bohlkego i wsp. [5] wykorzystano zapisy w formie kodów ICD-9 zawarte w bazie danych HMO (Health Maintenance Organization) w Stanie Waszyngton. Badana populacja obejmowała 229 442 dzieci i młodzieży w wieku do 18 lat leczonych tam od 1 marca 1991 roku do 31 grudnia 1997 r. Po skrupulatnej weryfikacji znaleziono 67 epizodów zakwalifikowanych jako wstrząs anafilaktyczny, co dało wskaźnik 10,5 przypadków/100 000/rok. Nie zaobserwowano tendencji do narastania jego wartości. W analizowanej próbkę tylko 4 przypadki (powikłania po immunoterapii) mogły być zakwalifikowane jako ADR.

Podobne wyniki uzyskali Yocum i wsp [6]. Zbadali oni retrospektywnie kohortę 1255 mieszkańców Olmsted County w wieku od 6 miesięcy do 89 lat. Z elektronicznej bazy zebrano dane z lat 1983-1987. Zachorowalność oszacowano na 21/100 000/rok, w tym jednak tylko w 41% przypadków stwierdzono objawy sercowo-naczyniowe, które mogłyby uzasadniać rozpoznanie wstrząsu. Z kolei ADR uznano za przyczynę 17% opisanych zdarzeń. Ekstrapolując wyniki obu cytowanych wyżej prac, można założyć, że w Stanach Zjednoczonych częstość występowania wstrząsu anafilaktycznego wynosi ok. 30 000/rok. Wskaźnik ten pokrywa się z oszacowaniem Pattersona i wsp. [7], którzy na podstawie badania ankietowego przeprowadzone wśród 75 alergologów ocenili częstość pojawiania się anafilaksji na 20 000 do 47 000 rocznie. Można założyć, że od kilku do kilkunastu procent tych przypadków stanowi wstrząs polekowy.

Według analizy przeprowadzonej w Danii [8], obejmującej lata 1968-1990, zgony z powodu wstrząsu polekowego występują (w porównaniu z innymi postaciami wstrząsu) na szczęście stosunkowo rzadko – w 3 przypadkach na 10 milionów mieszkańców na rok.

U 2/3 chorych zmarłych w przebiegu polekowego wstrząsu anafilaktycznego wcześniej nie obserwowano żadnych objawów, które mogłyby wskazywać na podwyższone ryzyko wystąpienia tego rodzaju przebiegu zdarzeń [9].

Do zgonu mogą prowadzić również tzw. „poważne zdarzenia niepożądane” (sADE), do których należy także niewłaściwe zastosowanie lub przedawkowanie leku. W latach 1976-1997 w Stanach Zjednoczonych odnotowano 1520 takich zdarzeń, z których aż 29% zakończyło się śmiercią pacjenta [10].

## Czynniki wywołujące

Lista leków podejrzewanych o wywołanie zagrażających życiu reakcji jest bardzo długa. Kolejność uszeregowania na niej poszczególnych specyfików i ich grup w znacznej mierze zależy od standardów terapeutycznych

stosowanych w różnych krajach oraz od przyjętych w danej pracy kryteriów oceny ADR.

Wang i wsp. [11] przeanalizowali 1338 przypadków polekowej reakcji anafilaktycznej raportowanych w Szwecji w latach 1972-1995, z których 38,2% zakwalifikowano jako wstrząs. Opisano 201 preparatów podejrzewanych o wywołanie tej reakcji. Najwięcej doniesień dotyczyło dekstranów (418 raportów), następnie radiologicznych środków kontrastowych (161 raportów) i antybiotyków (153 raporty).

W Stanach Zjednoczonych zagrażającą życiu ADR obserwowano najczęściej w następstwie stosowania leków przeciwbakteryjnych, psychotropowych oraz preparatów krwiopochodnych [12].

W statystykach, które ujmują anafilaksję w szerszym niż wstrząs aspekcie, na pierwszym miejscu są niesteroidowe leki przeciwzapalne (NLPZ) i antybiotyki. W badaniu przeprowadzonym we Włoszech [13] były to przede wszystkim cefalosporyny, penicyliny i tetracykliny oraz aspiryna, pirazolol i diklofenak. Jest charakterystyczne, że żaden z pacjentów nadwrażliwych na cefalosporynę wcześniej nie demonstrował alergii na penicyliny. W Holandii [14] w latach 1974-1994 aż 326 z ogólnej liczby 936 raportów o indukowanej lekiem anafilaksji dotyczyło glafeniny (lek przeciwbólowy), a w dalszej kolejności propyphenazonu (39), diklofenaku (30), dekstranu (20), ibuprofenu (14) i wyciągów alergenowych (12). Pomimo że antybiotyki jako grupa leków często wywołują anafilaksję, to poszczególne preparaty zajmują odległe miejsca na tej liście. Jako grupa leków antybiotyki zajmują istotne miejsce w tym wykazie, pomimo że liczba zgłoszeń dla pojedynczych preparatów jest niewielka. Autorzy podkreślają jednak, że statystyki wykorzystujące opisy ADR dobrowolnie zgłaszane przez lekarzy należy interpretować ostrożnie.

Odczyny anafilaktyczne występujące w trakcie zabiegów operacyjnych są rzadkim, ale potencjalnie groźnym powikłaniem [15,16]. Pojawiają się w 1 na 10 000 do 20 000 znieczuleń [17]. Dokładnych informacji na temat czynników wywołujących dostarcza meta-analiza Laxenaire'a [18], który prześledził 4 000 przypadków perianestezjologicznej anafilaksji opublikowanych od 1980 r. w brytyjskich i francuskich czasopiśmie. Stwierdził, że preparaty zwiotczające są odpowiedzialne za 62% odczynów, lateks za 16,5%, środki hipnotyczne za 7,4%, a antybiotyki, preparaty krwiozastępcze i opioidy odpowiednio za 4,7%; 3,6% oraz 1,9% przypadków.

Immunoterapia alergenowa jest w powszechnej opinii procedurą obciążoną istotnym ryzykiem wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego. Ostatnio ukazało się szereg badań oceniających częstość występowania powikłań poszczepiennych w postaci tzw. reakcji systemowych, wśród których wstrząs stanowił stosunkowo niewielki odsetek

**Zgony z powodu wstrząsu polekowego występują (w porównaniu z innymi postaciami wstrząsu) na szczęście stosunkowo rzadko – w 3 przypadkach na 10 milionów mieszkańców na rok.**

**Najwięcej doniesień dotyczyło dekstranów (418 raportów), następnie radiologicznych środków kontrastowych (161 raportów) i antybiotyków (153 raporty).**

[20,21,22,23]. Cook i wsp. [21] oceniają, że po iniekcji alergenu reakcja systemowa (w tym: pokrzywka, kichanie lub zablokowanie nosa, „ucisk w gardle”, świszczący oddech oraz wstrząs) występuje u 0,3% chorych, a Gastaminza i wsp. [23] „ciężką reakcję systemową” stwierdzili tylko w 2 przypadkach na 29 754 wykonanych iniekcji. Wyższym ryzykiem jest obciążone leczenie prowadzone według protokołu „rush”. Bousquet i wsp. [24] w małej próbie 125 pacjentów immunizowanych alergenami roztoczy kurzu domowego stwierdzili aż 8 przypadków (6,5%) wstrząsu anafilaktycznego. W aspekcie interpretacji innych doniesień warto jednak zauważyć, że wstrząs stanowił tylko 17% wszystkich wykazanych w tej pracy tzw. „reakcji systemowych”.

W Ameryce Północnej w latach 1990-2001 odnotowano 41 zgonów w przebiegu immunoterapii (średnio 3,4/rok), z czego zdecydowana większość dotyczyła źle kontrolowanej astmy. Obliczony wskaźnik ryzyka wynosił 1 zgon na 2,5 miliona iniekcji [25].

Szczepienia ochronne są bezpieczne. Ryzyko wystąpienia anafilaksji jest znikome i wynosi 0,65/1 milion dawek [26].

## Patomechanizm

Polekowy wstrząs może rozwijać się na drodze anafilaksji alergicznej (IgE-zależnej i IgE-niezależnej) lub niealergicznnej (anafilaktoidalnej). W obu przypadkach objawy są następstwem uwalniania pod wpływem podanego leku aktywnych mediatorów z mastocytów i bazofili, a w reakcji anafilaktoidalnej także ze śródbłonna naczyń [4,18]. Natychmiastowe, dramatyczne objawy sercowo-naczyniowe obserwowane u części chorych mogą, zdaniem niektórych autorów, być następstwem istotnego bezpośrednio udziału mięśnia sercowego jako narządu docelowego w reakcji anafilaktycznej [18]. W tych przypadkach, jak i wtedy, gdy jednym z wiodących narządów docelowych są krtani lub oskrzela, ryzyko zgonu jest najwyższe. Pumphrey [27] analizując wyniki autopsji 21 chorych zmarłych w przebiegu polekowego wstrząsu w 18 przypadkach stwierdził objawy obrzęku płuc, w 10 obrzęku krtani, a w 3 hiperinflacji płuc z obecnością śluzowych czopów w oskrzelach. W ani jednym przypadku nie były obecne zmiany skórne.

Wśród leków działających na drodze reakcji IgE-zależnej wyróżnia się przede wszystkim antybiotyki, preparaty zwiotczające mięśnie obwodowe i lateks [11,2,17,18].

W tej grupie często ważną rolę odgrywa reakcja krzyżowa obserwowana zwłaszcza pomiędzy niektórymi antybiotykami (przede wszystkim  $\beta$ -laktamowymi), a także pomiędzy preparatami zwiotczającymi mięśnie.

Na drodze mechanizmów alergicznych IgE-niezależnych wstrząs mogą wywołać m.in. preparaty krwiopochodne i krwiozastępcze. Dominującą

rolę odgrywa tu III typ reakcji alergicznej z udziałem przeciwciał klasy IgG [28].

Niealergiczna anafilaksja jest uznawana za przyczynę większości przypadków wstrząsu wywoływanego przez radiologiczne środki kontrastowe [29], niesteroidowe leki przeciwzapalne [30,31,32] i miejscowe anestetyki [33,34]. Mają one działać przez bezpośrednie uwalnianie mediatorów z mastocytów i bazofili oraz ze śródbłonna naczyń krwionośnych lub na drodze hamowania cyklooksyzogenazy.

Należy pamiętać, że ten sam preparat może u różnych pacjentów wywoływać anafilaksję na drodze różnych mechanizmów. Dotyczy to wszystkich wymienionych grup leków, a jednym z klasycznych przykładów jest nadwrażliwość na pyrazolony [32].

## Zapobieganie

Wg statystyki Pumphery' a [9] większości przypadków polekowego wstrząsu nie można przewidzieć. Ciężka reakcja anafilaktyczna może się bowiem rozwinąć u pacjentów bez żadnych wcześniejszych sygnałów o nadwrażliwości na leki, po przyjęciu pierwszej lub kolejnej dawki danego specyfiku. Dla zmniejszenia ryzyka niezwykle ważne jest zebranie dokładnego wywiadu dla wykluczenia podania preparatu, na który pacjent jest prawdopodobnie lub przypuszczalnie nadwrażliwy. Niezależnie od tego istotne byłoby również zdefiniowanie grupy o podwyższonym ryzyku wśród osób bez wcześniejszej alergii lekowej [13,18,22]. W dotychczasowych badaniach znaleziono wprowadzić statystycznie istotne czynniki predysponujące, tak jak np. atopia, płeć lub wiek, to jednak wartości relatywnego ryzyka nie są na tyle wysokie, aby miało to znaczenie dla praktyki. Z pewnością szczególną ostrożność należy zachować w odniesieniu do osób z przebyciem, a zwłaszcza nawracającym wstrząsem idiopatycznym.

U chorych z dodatnim wywiadem w kierunku alergii na leki wykonuje się punktowe testy skórne, testy śródskórne i testy dospojówkowe. W razie ujemnych wyników Europejska Akademia Aler-

**Wśród leków działających na drodze reakcji IgE-zależnej wyróżnia się przede wszystkim antybiotyki, preparaty zwiotczające mięśnie obwodowe i lateks**

**Na drodze mechanizmów alergicznych IgE-niezależnych wstrząs mogą wywołać m.in. preparaty krwiopochodne i krwiozastępcze.**

**Niealergiczna anafilaksja jest uznawana za przyczynę większości przypadków wstrząsu wywoływanego przez radiologiczne środki kontrastowe [29], niesteroidowe leki przeciwzapalne [30,31,32] i miejscowe anestetyki [33,34].**

**Ciężka reakcja anafilaktyczna może się bowiem rozwinąć u pacjentów bez żadnych wcześniejszych sygnałów o nadwrażliwości na leki, po przyjęciu pierwszej lub kolejnej dawki danego specyfiku.**

gologii i Immunologii Klinicznej zaleca wykonanie prób prowokacyjnych.

Polegają one na podawaniu w warunkach szpitalnych sukcesywnie wzrastających co 30 minut dawek badanego leku aż do uzyskania dawki dobowej lub wystąpienia objawów niepożądanych. Rozpoczyna się od bardzo niskich dawek, a z próby a priori są wykluczeni pacjenci, u których w wywiadzie wystąpiła już zagrażająca życiu reakcja anafilaktyczna w postaci wstrząsu, ciężkiego bronchospazmu lub obrzęku krtani [35].

Jednocześnie próbuje się zastępować preparaty o potencjalnie wysokiej zdolności do indukowania ciężkiej anafilaksji specyfikami bardziej bezpiecznymi [28]. Do sukcesów w tej dziedzinie można zaliczyć wprowadzenie niejonowych radiologicznych środków kontrastowych, dla których wskaźnik ryzyka wywołania reakcji anafilaktycznej zmalał do 0,02/1000, w porównaniu z wartością 0,13/1000 dla preparatów jonowych [11].

## Leczenie

Polekowy wstrząs anafilaktyczny zazwyczaj rozwija się szybko, niekiedy gwałtownie. Niewydolność krążeniowo-oddechowa i zapaść naczyniowa mogą się pojawić w ciągu minut. Bardzo ważne jest wczesne rozpoznanie i natychmiastowe wdrożenie leczenia [36]. Dlatego w pierwszej kolejności należy podać Adrenalinę w dawce 0,3-0,5 ml roztworu 1:1000 (0,3-0,5 mg) podskórnie lub domięśniowo, a w ciężkich przypadkach 1,0 ml roztworu 1:10 000 dożylnie (0,1 mg) w ciągu 2 minut. W razie potrzeby infuzje mogą być powtarzane co 3-5 minut do łącznej dawki 5 ml w trakcie 15-30 minut. Dopiero w drugiej kolejności stosuje się glukokortykosteroid (metylprednizolon 125 mg) oraz antyhistaminik. Jednocześnie obowiązują wszystkie reguły leczenia wstrząsu obejmujące m.in.: tlenoterapię, zapewnienie dostępu do żyły, wypełnienie łóżyska naczyniowego, a w razie potrzeby stosowanie amin presyjnych, bronchodilatatorów, czy wentylacji mechanicznej.

**W pierwszej kolejności należy podać Adrenalinę w dawce 0,3-0,5 ml roztworu 1:1000 (0,3-0,5 mg) podskórnie lub domięśniowo, a w ciężkich przypadkach 1,0 ml roztworu 1:10 000 dożylnie (0,1 mg) w ciągu 2 minut.**

## Piśmiennictwo

1. OMD, University of Newcastle upon Time, 2004.
2. Nebeker JR, Barach P, Samore MH. Clarifying adverse drug events: A clinicians guide to terminology, documentation and reporting. *Ann Intern Med* 2004; 140: 795-801.
3. Johansson SGO i wsp. Revised nomenclature for allergy for global use: Report of the Nomenclature Review Committee of the World Allergy Organization, October 2003. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 832-836.
4. Moneret-Vautrin DA, Morisset M, Flabbee J i wsp. Epidemiology of life-threatening and lethal anaphylaxis: a review. *Allergy* 2005; 60: 443-451.
5. Bohlke K, Davis ML, De Stefano F i wsp. Epidemiology of anaphylaxis enrolled in a health maintenance organization. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 536-542.
6. Yocum MW, Butterfield JH, Klein S i wsp. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County. A population - based study. *J Allergy Clin Immunol* 1999; 104: 452-456.
7. Patterson R, Hogan MB, Yarnold PR, Harris KE. Idiopathic anaphylaxis. An attempt to estimate the incidence in the United States. *Arch Intern Med* 1995; 155: 869-871.
8. Lenker-Petersen PL, Hansen D, Andersen M i wsp. Drug related fatal anaphylactic shock in Denmark 1968-1990. A study based on notifications to the Committee of Adverse Drug Reactions. *J Clin Epidemiol* 1995; 48: 1185-1188.
9. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 2004; 4: 285-290.
10. Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 4: Reports of significant adverse drug events. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1406-1412.
11. Wang DY, Forslund C, Persson U, Wiholm BE. Drug-attributed anaphylaxis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 1998; 7: 269-274.
12. Cianferoni A, Noembre E, Mugnani L. Clinical features of acute anaphylaxis in patients admitted to a university hospital: An 11-year retrospective review (1985-1996). *Annals of Allergy, Asthma, and Immunology*. Palatine: Jul 2001; 87: 27-32.
13. Marcellino K, Kelly WN. Potential risks and prevention, Part 3: Drug-induced threats to life. *Am J Health Syst Pharm* 2001; 58: 1399-1405.
14. van der Klauw MM, Wilson JH, Stricker BH. Drug-associated anaphylaxis: 20 years of reporting in The Netherlands (1974-1994) and review of the literature. *Clin Exp Allergy* 1996; 26: 1355-1363.
15. Soetens FM. Anaphylaxis during anaesthesia: diagnosis and treatment. *Acta Anaesthesiol Belg* 2004; 55: 229-237.
16. Thong BY, Yeow-Chan. Anaphylaxis during surgical and interventional procedures. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2004; 92: 619-628.
17. Mertes PM, Laxenaire MC. Allergy and anaphylaxis in anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2004; 70: 285-291.
18. Laxenaire MC. Reducing the risk of anaphylaxis during anaesthesia. *Rev Francaise d'Allergol et d'Immunologie Clin* 2002; 42: 650-665.
19. Lockey RF, Nicoara-Kasti GL, Theodoropoulos DF i wsp. Systemic reactions and fatalities associated with allergen immunotherapy. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2001; 87(Suppl): 45-47.
20. Cook PR, Farias C. The safety of allergen immunotherapy: a literature review. *Ear Nose Throat J* 1998; 77: 378-379, 383-388.
21. Cook PR, Bryant JL 2nd, Davis WE i wsp. Systemic reactions to immunotherapy: the American Academy of Otolaryngic Allergy morbidity and mortality survey. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1994; 110: 487-493.
22. Tinkelman DG, Cole WQ 3rd, Tunno J. Immunotherapy: a one-year prospective study to evaluate risk factors of systemic reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1995; 95: 8-14.
23. Gastaminza G, Algorta J, Audicana M. Systemic reactions to immunotherapy: influence of composition and manufacturer. *Clin Exp Allergy* 2003; 33: 470-474.

24. Bousquet J, Hejjaoui A, Dhivert H i wsp. Immunotherapy with a standardized *Dermatophagoides pteronyssinus* extract. Systemic reactions during the rush protocol in patients suffering from asthma. *J Allergy Clin Immunol* 1989; 83: 797-802.
25. Bernstein DI, Wanner M, Borish L, Liss GM. Immunotherapy Committee, American Academy of Allergy, Asthma and Immunology. Twelve-year survey of fatal reactions to allergen injections and skin testing: 1990-2001. *J Allergy Clin Immunol* 2004; 113: 1129-1136.
26. Bohlke K, Davis RL, Marcy SM, Braun MM, i wsp. Risk of anaphylaxis after vaccination of children and adolescents. *Pediatrics* 2003; 112: 815-820.
27. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol* 2000; 53: 273-276.
28. Golden DB. Patterns of anaphylaxis: acute and late phase features of allergic reactions. *Novartis Found Symp* 2004; 257: 101-110; discussion 110-115, 157-160, 276-285.
29. Hagan JB. Anaphylactoid and adverse reactions to radio-contrast agents. *Immunol Allergy Clin North Am* 2004; 24: 507-519.
30. Hadar A, Holcberg G, Mazor M. Anaphylactic shock after diclofenac sodium (Voltaren). *Harefuah* 2000; 138: 211-212.
31. Habki R, Vermeulen C, Bachmeyer C i wsp. Anaphylactic shock induced by celecoxib. *Ann Med Interne* 2001; 152: 355.
32. Szczeklik A. Adverse reactions to aspirin and nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Ann Allergy* 1987; 59: 113-118.
33. Wildsmith JA, Mason A, McKinnon RP, Rae SM. Alleged allergy to local anaesthetic drugs. *Br Dent J* 1998; 184: 507-510.
34. Fisher MM, Bowey CJ. Alleged allergy to local anaesthetics. *Anaesth Intensive Care* 1997; 25: 611-614.
35. Messaad D, Sahla H, Benahmed S i wsp. Drug provocation test in patients with a history suggesting an immediate drug hypersensitivity reaction. *An Intern Med* 2004; 140: 1001-1006.
36. Barnett B, Kort D, Compasano VJ i wsp. The approach to the patient with anaphylaxis. *Prim Care Update J B/GYNS* 2003; 10: 205-209.