

Wstrząs anafilaktyczny u 7-letniej pacjentki leczonej cefaklorem – opis przypadku i przegląd piśmiennictwa

Anaphylactic shock in a 7-year-old patient treated with cefaclor – case report and literature review

Katarzyna Korzeniowska, Anna Flotyńska-Adamczyk

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii, Uniwersytet medyczny im. K. Marcinkowskiego w Poznaniu

Streszczenie

Wstęp. Cefaklor to doustny antybiotyk β -laktamowy, półsyntetyczna cefalosporyna II generacji o działaniu bakteriobójczym. Jednym ze wskazań do stosowania leku są zakażenia układu oddechowego, jednej z najczęstszych przyczyn konsultacji pediatrycznych. Podczas stosowania antybiotyków β -laktamowych jako działania niepożądane obserwowane są reakcje anafilaktyczne. **Materiał i metody.** Artykuł opisuje przypadek wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego u 7-letniej pacjentki leczonej cefaklorem. Działanie niepożądane wystąpiło w dziesiątej dobie stosowania leku, który pacjentka już kilkakrotnie otrzymywała doustnie, ostatni raz około 1,5 roku wcześniej, bez objawów anafilaksji. **Wyniki.** Chorej podano 0,3 mg adrenalinę w ampułkostrzykawce, uzyskując powrót świadomości i zmniejszenie dolegliwości w obrębie brzucha. Zakończono podawanie cefakloru. W czasie obserwacji medycznej przez 24 godziny nie stwierdzono objawów opóźnionej reakcji anafilaktycznej. **Wnioski.** Przedstawiony przypadek potwierdza ryzyko wystąpienia tego działania niepożądanego cefakloru. (*Farm Współ* 2024; 17: 135-139) doi: 10.53139/FW.20241717

Słowa kluczowe: cefaklor, wstrząs anafilaktyczny, zakażenia układu oddechowego

Summary

Introduction. Cefaclor is an oral β -lactam antibiotic, a semi-synthetic second-generation cephalosporin with bactericidal activity. One of the indications for the use of the drug is respiratory system infections, which are among the most common reasons for pediatric consultations. Anaphylactic reactions are observed as adverse effects when using β -lactam antibiotics. **Material and methods.** The article describes a case of anaphylactic shock in a 7-year-old patient treated with cefaclor. The adverse effect occurred on the tenth day of taking the drug, which the patient had already received orally several times, the last time about 1.5 years earlier, without any symptoms of anaphylaxis. **Results.** The patient was administered 0.3 mg of adrenaline in a pre-filled syringe, which resulted in the return of consciousness and a reduction of abdominal symptoms. Cefaclor administration was discontinued. During 24 hours of medical observation, no symptoms of a delayed anaphylactic reaction were observed. **Conclusions.** The presented case confirms the risk of this adverse effect of cefaclor. (*Farm Współ* 2024; 17: 135-139) doi: 10.53139/FW.20241717

Keywords: cefaclor, anaphylactic shock, respiratory system infections

Zakażenia układu oddechowego to jedna z najczęstszych przyczyn konsultacji pediatrycznych. W praktyce występowanie tych zakażeń obserwuje się przez cały rok, ze szczególnym nasileniem w okresie wczesnowiosennym oraz jesienno-zimowym.

W zdecydowanej większości zakażenia mają podłoże wirusowe, jednak w zależności od lokalizacji przyczyny mogą być również bakteryjne. Zakażenia bakteryjne rzadko stanowią pierwotną infekcję, najczęściej są wynikiem nadkażenia trwającej infekcji wirusowej.

Najczęstsze patogeny odpowiedzialne za infekcje bakteryjne u dzieci to: *Streptococcus pneumoniae*, *Streptococcus pyogenes*, *Haemophilus influenzae*, *Bordetella pertussis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydomphila pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Legionella*. W przypadku górnej części układu oddechowego stan zapalny może występować jako ostre zapalenie błony śluzowej nosa i zatok przynosowych, ostre zapalenie gardła i migdałków, ostre zapalenie ucha środkowego, ostre zapalenie nagłośni oraz ostre zapalenie krtani. Do stanów zapalnych dolnej części układu oddechowego zalicza się ostre zapalenie oskrzeli i oskrzelików oraz zapalenie płuc. W populacji pediatrycznej infekcje w obrębie układu oddechowego najczęściej obejmują gardło, ucho środkowe, oskrzela oraz płuca. Częstość występowania zapaleń płuc w krajach rozwiniętych może wynosić 30–40 przypadków na 1000 dzieci < 5. roku życia. Szacuje się, że na ostre zapalenie ucha środkowego co najmniej raz choruje 75% dzieci do ukończenia 3. roku życia. Zapalenia gardła mogą natomiast stanowić nawet 20% wszystkich przyczyn wizyt lekarskich, szczególnie wśród dzieci w wieku 3–6 lat, 5–15% przypadków ostrego zapalenia gardła wśród dzieci może mieć przyczyny bakteryjne [1-4]. Na całym świecie około 20% wszystkich zgonów dzieci poniżej piątego roku życia jest następstwem ostrych infekcji dróg oddechowych, głównie zapalenia płuc [5]. Większość infekcji dotyczy górnych dróg oddechowych i najczęściej wymaga jedynie leczenia objawowego, które powinno być dostosowane do objawów klinicznych i może obejmować podawanie leków przeciwbólowych i przeciwzapalnych, leków przeciwkaszlowych lub mukolityków, w przypadku bólu gardła stosowanie miejscowych środków przeciwbólowych, odpowiednie nawodnienie, odpoczynek, stosowanie leków obkurczających błonę śluzową nosa [2,6]. Tylko w szczególnych sytuacjach konieczne jest włączenie antybiotykoterapii, która powinna uwzględniać: prawidłowe ustalenie czynnika etiologicznego, odpowiedni dobór terapii w zależności od lokalizacji zakażenia oraz czynnika etiologicznego, prawidłowe dawkowanie antybiotyku, ustalenie właściwego czasu trwania leczenia, dobranie odpowiedniej formy leku do wieku oraz możliwości terapeutycznych [2,7].

Cefaklor to doustny antybiotyk β -laktamowy, pół-syntetyczna cefalosporyna II generacji o działaniu bakteriobójczym, blokujący biosyntezę ściany komórkowej bakterii. W wyniku blokowania aktywności enzymu transpeptydazy, następuje zahamowanie tworzenia

wiązań peptydowych pomiędzy bocznymi łańcuchami peptydowymi peptydoglikanu w ścianie komórkowej bakterii. W dalszym etapie, na skutek aktywacji hydrolaz komórkowych dochodzi do lizy komórki bakteryjnej. Wskazaniem do stosowania antybiotyku są: zapalenie ucha środkowego, zapalenie zatok, zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych, niepowikłane zakażenia układu moczowego oraz zakażenia skóry, przydatków skórnych i tkanek miękkich. Podczas stosowania antybiotyków β -laktamowych jako działania niepożądane obserwowane są reakcje anafilaktyczne, objawiające się pokrzywką, zaczerwienieniem skóry, świądem skóry, obrzękiem krtani i wstrząsem, które rozwijają się w ciągu minut, rzadziej kilka godzin po podaniu antybiotyku [8].

Opis przypadku

U dziewczynki lat 7 i 7 miesięcy (masa 18 kg, wzrost 119 cm, rozwój psychomotoryczny w granicach normy wiekowej) pojawiły się objawy infekcji górnych dróg oddechowych – katar, kaszel, ból gardła, okresowo stan podgorączkowy. Pacjentka stosowała miejscowo lek antyseptyczny (oktenidynę) oraz doraźnie paracetamol przy bólach głowy związanych z podwyższoną temperaturą ciała. Po około 7 dniach, z powodu braku poprawy oraz pojawienia się zmian osłuchowych (furczenia) włączono inhalacje z ambroksolem 2 x dziennie 2 ml. W trakcie kolejnych dni okresowo (rano i wieczorem) utrzymywał się nieproduktywny kaszel. Inne objawy nie występowały. Z uwagi na utrzymujący się kaszel oraz okresowo stan podgorączkowy włączono terapię cefaklorem w dawce 20 mg/kg masy ciała 3 x dziennie. Po kilku dniach, z uwagi na słaby compliance zmodyfikowano dawkowanie na 40 mg/kg masy ciała 2 x dziennie. W dziesiątej dobie stosowania pacjentka po porannej dawce leku zgłosiła uporczywy świąd dłoni i stóp, po chwili intensywne uczucie palenia, pieczenia dłoni oraz podeszwy stóp. Następnie pacjentka zaczęła przeraźliwie krzyczeć, a po kilku sekundach doszło do utraty przytomności. Pacjentka nieprzytomna, bez kontaktu – źrenice rozszerzone, symetryczne, skóra blada, chłodna, lepka. Tętno słabo napięte. Po ułożeniu pacjentki w pozycji na wznak z uniesieniem kończyn dolnych – chwilowy powrót świadomości, dziewczynka zgłosiła silny ból brzucha. Z powodu reakcji anafilaktycznej na cefaklor chorej podano 0,3 mg adrenaliny w ampułkostrzykawce. Po chwili nastąpił pełen powrót świadomości, pacjentka podała zmniejszenie dolegliwości w obrębie brzu-

cha. W czasie obserwacji medycznej przez 24 godziny nie stwierdzono objawów opóźnionej reakcji anafilaktycznej. W ciągu kolejnych 24 godzin pacjentka skonsultowana pulmonologicznie – stwierdzono ściszenie szmeru oddechowego u podstawy płuca prawego, bez dodatkowych zjawisk osłuchowych. W wykonanym przezklatkowym USG – konsolidacja z dynamicznym bronchogramem powietrznym u podstawy płuca prawego, bez płynu w jamach opłucnowych – rozpoznano zapalenie płuc. Z uwagi na wynik badań obrazowych oraz utrzymujący się nieproduktywny kaszel włączono leczenie klarytromycyną 2 x dziennie. Po 7 dniach, wykonano kontrolne badanie USG przezklatkowe – u podstawy płuca prawego i lewego bez patologicznych zjawisk sonograficznych, wynik badania prawidłowy. Zakończono leczenie. Pacjentka to dziecko urodzone przedwcześnie, w 31 tygodniu z masą urodzeniową 1540 g, która otrzymała Apgar 6/7/8 pkt odpowiednio w 1/5/10 minucie. Pacjentka kilkakrotnie w życiu otrzymywała cefaklor doustnie – ostatni raz około 1,5 roku wcześniej, do tej pory nie miała objawów anafilaksji. Nie ma stwierdzonych alergii, nigdy nie była konsultowana alergologicznie (aktualnie oczekuje na wizytę u alergologa po wystąpieniu reakcji anafilaktycznej), nie miała objawów alergicznych z wyjątkiem chrypki po zjedzeniu miodu pszczelego (wielokrotne próby spożycia jako dodatek do pokarmów, napojów wywoływały pojawienie się chrypki). Ojciec dziecka jest alergikiem, matka dziecka jest zdrowa, nie ma objawów alergii.

Omówienie

Anafilaksja to ciężka, potencjalnie zagrażająca życiu, uogólniona lub układowa reakcja nadwrażliwości (alergicznego lub niealergicznego). Wstrząs anafilaktyczny to ciężka, szybko rozwijająca się reakcja anafilaktyczna, w przebiegu której dochodzi do obniżenia ciśnienia tętniczego zagrażającego życiu. Dane epidemiologiczne dotyczące anafilaksji są niedoszacowane zarówno w Polsce, jak i na całym świecie. Częstość występowania anafilaksji w ciągu całego życia szacuje się obecnie na 0,05–2% w USA i ~3% w Europie [9-10]. Dane amerykańskie wykazały czterokrotny wzrost liczby hospitalizacji z powodu anafilaksji u pacjentów poniżej 20. roku życia [11]. Potwierdziło to kolejne późniejsze badanie przeprowadzone w USA, w którym odnotowano statystycznie istotny wzrost liczby hospitalizacji z powodu anafilaksji u pacjentów poniżej 20. roku życia z 2,1 do 3,7 na 100 000

osobolat [12]. Podobnie Poulos i wsp. zaobserwowali wzrost częstości hospitalizacji z powodu anafilaksji u australijskich dzieci w wieku 0–4 lat z 4,1 do 19,7 na 100 000 osobolat, zwłaszcza 5,5-krotny wzrost liczby reakcji wywołanych pokarmem [13]. Najczęstszymi przyczynami anafilaksji u dzieci są pokarmy (70%), a w dalszej kolejności wymienia się jady owadów (22%) oraz leki (7%), jednak u ~15% dzieci mimo szczegółowej diagnostyki nie udaje się ustalić przyczyny anafilaksji (anafilaksja idiopatyczna). Lekami kojarzonymi z tym problemem są najczęściej antybiotyki β -laktamowe, leki zwiotczające, cytostatyki, barbiturany, opioidy, beta-blokery, inhibitory konwertazy angiotensyny, niesteroidowe leki przeciwzapalne i inhibitory pompy protonowej. Innymi czynnikami ryzyka ciężkiej anafilaksji i śmiertelności z jej powodu są wiek pacjenta (niemowlęta, osoby starsze), ciąża oraz choroby współistniejące (astma, choroby układu krążenia, mastocytoza) [9,14-15].

W retrospektywnej analizie populacyjnej przeprowadzonej w Stanach Zjednoczonych udokumentowana przez lekarza anafilaksja związana ze stosowaniem cefalosporyn wystąpiła u 5/622 456 pacjentów poddanych 901 908 cyklom leczenia doustnymi cefalosporynami oraz 8/326 867 pacjentów poddanych 487 630 cyklom leczenia cefalosporynami podanymi pozajelitowo [16]. Wieloośrodkowe retrospektywne badanie przeprowadzone w Korei u chorych leczonych cefalosporynami zidentyfikowało 76 przypadków anafilaksji wywołanej tymi antybiotykami, wśród których częstość śmiertelnej anafilaksji wyniosła 0,1/100 000. Najwyższą częstość występowania anafilaksji obserwowano w grupie pacjentów leczonych ceftizoksymem (13,0 przypadków na 100 000 ekspozycji). Nie odnotowano przypadku anafilaksji wywołanej przez cefoksytynę, cefmetazol, cefminoks i cefotiam [17]. Kolejne retrospektywne badanie koreańskie wykazało, że spośród wszystkich działań niepożądanych, reakcje nadwrażliwości i anafilaksja występowały częściej w przypadku cefakloru niż w przypadku innych leków drugiej i trzeciej generacji cefalosporyn. Porównując cefaklor z innymi lekami II i III generacji cefalosporyn autorzy zauważyli, że płeć żeńska i wiek poniżej 65 lat są potencjalnymi czynnikami ryzyka reakcji nadwrażliwości podczas stosowania cefakloru [18].

Najczęstszym mechanizmem powstawania wstrząsu anafilaktycznego jest uczulenie na alergen, co powoduje reakcję IgE-zależną z pobudzeniem – degranulacją komórek tucznych, z których uwalniane

są silne mediatory, przede wszystkim histamina, tryptaza, metabolity kwasu arachidonowego, tlenek azotu. Zwiększenie przepuszczalności naczyń krwionośnych i szybkie przemieszczanie się płynów wewnątrznaczyniowych do przestrzeni wewnątrznaczyniowej, powodują utratę do 35% objętości krwi krążącej. W konsekwencji rozwija się ostra hipotonia prowadząca do wstrząsu anafilaktycznego. Jeżeli powyższe mechanizmy rozwijają się bez związku z reakcją IgE-zależną, wtedy powstały zespół objawów wynikających również z uwalniania wyżej wymienionych mediatorów nazywany jest wstrząsem anafilaktoidalnym lub idiopatycznym lub niealergicznym. Po zadziałaniu czynnika wyzwalającego wstrząs może wystąpić wiele objawów, najczęściej w ciągu kilku minut, a nawet sekund (>90% do 30 minut), które zwykle samoistnie ustępują. U niektórych pacjentów (1–20%) zdarzają się także nawroty, tzw. późne reakcje pojawiające się do 72 godzin od pierwszej reakcji – najczęściej po 8–12 godzinach. U około 80–90% chorych objawy rozwiniętego wstrząsu poprzedza pojawienie się zmian skórnych. Innymi objawami są: zawroty głowy, uczucie silnego osłabienia, chrypka, kaszel, nieżyt nosa, nudności i wymioty, ból brzucha. Gwałtowne obniżenie ciśnienia tętniczego dotyczy 1/3 chorych (u dorosłych dolną granicą ciśnienia skurczowego jest 90 mm Hg, u dzieci do 10. roku życia – 70 mm Hg). Skóra pacjenta jest chłodna, biała, spocona. Może dojść do utraty przytomności, a nawet zgonu. Postępowanie w przypadku wystąpienia anafilaksji wymaga przede wszystkim jak najszybszego podania adrenaliny domięśniowo w przednio-boczną powierzchnię uda w dawce 0,3-0,5 mg dla osoby dorosłej, 0,15 mg dla dzieci o masie ciała 7,5-25 kg, a 0,3 mg dla dzieci o masie ciała >25 kg. Nie należy przekraczać jednorazowo dawki 0,5 mg leku. Dawkę adrenaliny można powtarzać co około 5–15 min, jeżeli nie ma poprawy lub ciśnienie tętnicze jest wciąż zbyt niskie. U większości chorych poprawę stanu ogólnego osiąga się po podaniu 1–2 dawek adrenaliny. Podanie leku podwyższa ciśnienie tętnicze, zmniejsza obrzęk tkanek i zmniejsza wydzielanie substancji zapalnych z komórek tucznych. Adrenalina działa więc odwrotnie do mechanizmu powodującego wstrząs anafilaktyczny. Najważniejszym elementem postępowania u chorego,

który przeżył wstrząs jest ustalenie, co go spowodowało ponieważ chory musi unikać czynników, które doprowadziły do powstania wstrząsu [9,19-20].

Podsumowanie

Anafilaksja, której najgroźniejszą postacią jest wstrząs anafilaktyczny ze względu na nieprzewidywalny charakter i stopień nasilenia objawów należy do stanów zagrażających życiu. W grupie wysokiego ryzyka wystąpienia wstrząsu anafilaktycznego znajdują się dzieci, u których problem ten może być wynikiem leczenia przeciwbakteryjnego z zastosowaniem antybiotyków beta-laktamowych. Przedstawiony przypadek potwierdza, że wstrząs anafilaktyczny może wystąpić również podczas kolejnego podania leku i u osoby bez reakcji alergicznych w wywiadzie. Dlatego bardzo ważne jest stałe podnoszenie świadomości społeczeństwa o ryzyku wystąpienia tego stanu zagrożenia życia. Adrenalinę we wstrząsie anafilaktycznym może wstrzyknąć sobie sam poszkodowany, jeżeli tylko jest w stanie. Jednakże pogłębiający się wstrząs, obniżenie ciśnienia tętniczego, narastające duszności i ogólna panika, sprawiają że chora osoba często nie jest w stanie wykonać tego samodzielnie. Wymagana jest pomoc drugiego człowieka. Niestety świadkowie zdarzenia niekiedy boją się to zrobić i zastanawiają się, czy można podać choremu adrenalinę. Dlatego tak ważna jest szeroko rozumiana edukacja w zakresie udzielania pierwszej pomocy (podanie adrenaliny), co może zredukować liczbę zgonów we wstrząsie anafilaktycznym, ponieważ wiele zgonów ma miejsce na skutek zbyt późnego podania lub nie podania pacjentowi adrenaliny.

Konflikt interesów / Conflict of interest

Brak/None

Adres do korespondencji / Correspondence address

✉ Katarzyna Korzeniowska

Zakład Farmakologii Klinicznej, Katedra Kardiologii
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

ul. Marii Magdaleny 14, 61-848 Poznań

☎ (+48 61) 853 31 61

✉ katakorz@wp.pl

Piśmiennictwo/References

1. <https://forumpediatr.pl/arttykul/infekcje-gornych-drog-oddechowych-u-dzieci> (dostęp 13.06.2024).
2. Babicki M, Pokorna-Kałwak D. Jak skutecznie i bezpiecznie leczyć infekcje bakteryjne dróg oddechowych u dzieci?. *Lekarz POZ*. 2022;8(5):326-9.
3. Everard ML. Paediatric respiratory infections. *Eur Respir Rev*. 2016;25(139):36-40. doi: 10.1183/16000617.0084-2015.
4. Madhi F, Panetta L, De Pontual L, et al. Antimicrobial treatment of lower respiratory tract infections in children. *Infect Dis Now*. 2023;53(8S):104782. doi: 10.1016/j.idnow.2023.104782.
5. Khan Laghari I, Nawaz T, Mustafa S, et al. Role of multi-strain probiotics in preventing severity and frequency of recurrent respiratory tract infections in children. *BMC Pediatr*. 2023;23(1):505. doi: 10.1186/s12887-023-04338-x.
6. <https://podyplomie.pl/pediatrica/31099,profilaktyka-i-leczenie-nawracajacych-infekcji-gornych-drog-oddechowych-u-dzieci/> (dostęp 13.06.2024).
7. Good A, Olans R. Pediatric Antibiotic Stewardship. *Am J Nurs*. 2021;121(11):38-43. doi: 10.1097/01.NAJ.0000798052.41204.18.
8. <https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=149> HYPERLINK “<https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=149&rfl=1>” & HYPERLINK “<https://indeks.mp.pl/leki/subst.php?id=149&rfl=1>” (dostęp 13.06.2024).
9. <https://www.mp.pl/podrecznik/pediatrica/chapter/B42.167.26>. (dostęp 13.06.2024).
10. Yu JE, Lin RY. The Epidemiology of Anaphylaxis. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2018;54(3):366-74. doi: 10.1007/s12016-015-8503-x.
11. Lin RY, Anderson AS, Shah SN, et al. Increasing anaphylaxis hospitalizations in the first 2 decades of life: New York State, 1990 -2006. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):387-93. doi: 10.1016/S1081-1206(10)60315-8.
12. Mulla ZD, Lin RY, Simon MR. Perspectives on anaphylaxis epidemiology in the United States with new data and analyses. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2011;11(1):37-44. doi: 10.1007/s11882-010-0154-7.
13. Poulos LM, Waters AM, Correll PK, et al. Trends in hospitalizations for anaphylaxis, angioedema, and urticaria in Australia, 1993-1994 to 2004-2005. *J Allergy Clin Immunol*. 2007;120(4):878-84. doi: 10.1016/j.jaci.2007.07.040.
14. Poowuttikul P, Seth D. Anaphylaxis in Children and Adolescents. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2021;41(4):627-38. doi: 10.1016/j.iac.2021.07.009.
15. Labella M, de Santa María RS, Bogas G, et al. Drug-induced Anaphylaxis. *Curr Pharm Des*. 2023;29(3):196-208. doi: 10.2174/1381612829666221024154951.
16. Macy E, Contreras R. Adverse reactions associated with oral and parenteral use of cephalosporins: A retrospective population-based analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2015;135(3):745-52.e5. doi: 10.1016/j.jaci.2014.07.062.
17. Jang MS, Kang DY, Seo B, et al. Incidence of cephalosporin-induced anaphylaxis and clinical efficacy of screening intradermal tests with cephalosporins: A large multicenter retrospective cohort study. *Allergy*. 2018;73(9):1833-41. doi: 10.1111/all.13435.
18. Rhyou HI, Nam YH, Kim SC, et al. Cefaclor-induced hypersensitivity: Differences in the incidence of anaphylaxis relative to other 2nd and 3rd generation cephalosporins. *PLoS One*. 2021;16(7):e0254898. doi: 10.1371/journal.pone.0254898.
19. <https://emedicine.medscape.com/article/799744-overview?form=fpf> (dostęp 13.06.2024).
20. <https://www.mp.pl/pacjent/alergie/chorobyalergiczne/choroby/59318,wstrzas-anafilaktyczny-anafilaksja> (dostęp 13.06.2024).