

Injekční a neinjekční adrenalinové aplikátory – jejich užití v praxi

Irena Krčmová, Jakub Novosad

Ústav klinické imunologie a alergologie, Lékařská fakulta v Hradci Králové, Univerzita Karlova v Praze a Fakultní nemocnice, Hradec Králové

Anafylaxe je akutní, potenciálně život ohrožující systémová reakce, která postihuje kůži, dýchací cesty, oběh a/nebo trávicí trakt souběžně či postupně, ale s rozvojem v krátkém časovém období (do 1 hodiny od nástupu prvních příznaků). Nejtěžší formou anafylaxe je anafylaktický šok. Z hlediska patofyziologického se může jednat o imunologickou reakci, zprostředkovanou protilátkami typu IgE či jinými imunologickými mechanismy a následným masivním uvolněním biologicky aktivních mediátorů z mastocytů a bazofilů. Mastocyty/bazofily mohou být taktéž degranulovány neimunologicky, cestou přímé aktivace receptorů. Včasně podaný adrenalin je lékem první volby a neexistuje žádná kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe. Kromě parenterální aplikace adrenalinu je nově dostupná nazální autoaplikace adrenalinu, která přináší „bezjehlovou“ a bezbolestnou možnost podání. V řadě studií prokázal nazální přípravek Neffy (EURneffy) farmakokinetický a farmakodynamický profil, který je v rozmezí aktuálně schválených injekčních přípravků. Adrenalin v injekční a nově i neinjekční podobě by měl být součástí erudice zdravotnických odborníků. Nazální podání adrenalinu je bezpečná, rychlá a účinná cesta aplikace, zejména v dětském věku a přináší aplikační komfort i pro dospělé pacienty.

Klíčová slova: anafylaxe, injekční aplikace adrenalinu, nazální aplikace adrenalinu.

Injectable and non-injectable adrenaline applicators – their use in practice

Anaphylaxis is an acute, potentially life-threatening systemic reaction, that affects the skin, respiratory tract, circulation and/or digestive tract simultaneously or sequentially, but occurring within a short period of time (within 1 hour of the onset of the first symptoms). The most severe form of anaphylaxis is anaphylactic shock. From a pathophysiological point of view, it can be an immunological reaction, mediated by IgE antibodies or other immunological mechanisms and the subsequent massive release of biologically active mediators from mast cells and basophils. Mast cells/basophils can also be degranulated non-immunologically by direct receptor activation. Timely administered adrenaline is the drug of first choice and there is no contraindication to the administration of adrenaline in anaphylaxis. In addition to parenteral administration of adrenaline, nasal self-administration of adrenaline is newly available, which provides a “needle-free” and painless administration option. In a number of studies, the nasal preparation Neffy (EURneffy) has demonstrated a pharmacokinetic and pharmacodynamic profile that is within the range of currently approved injectable preparations. Adrenaline in injectable and, newly, non-injectable form should be part of the erudition of healthcare professionals. Nasal administration of adrenaline is a safe, fast and effective route of administration, especially in children, and it also provides application comfort for adult patients.

Key words: anaphylaxis, adrenaline-nasal administration, parenteral administration.

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

Autorka práce prohlašuje, že v souvislosti s tématem, vznikem a publikací tohoto článku není ve střetu zájmů a publikace nebyla podpořena žádnou farmaceutickou firmou.

Funding/Support:

None.

Cit. zkr.: *Klin Farmakol Farm.* 2026;40(1):34-40

<https://doi.org/10.36290/far.2026.012>

Článek přijat redakcí: 15. 2. 2026

Článek přijat k tisku: 4. 4. 2026

MUDr. Irena Krčmová, CSc.

irena.krcmova@fnhk.cz

Úvod

Anafylaxe je život ohrožující a rychle progresující klinický stav, u kterého prognóza závisí na včasné terapii. **Adrenalin je zásadním lékem první volby v léčbě anafylaxe a neexistuje žádná kontraindikace jeho podání.** Bez ohledu na vyvolávající spouštěč anafylaxe a bez ohledu na etiopatogenezi anafylaxe (imunologickou či neimunologickou) je postup u všech anafylaktických příznaků totožný. Kromě parenterální aplikace adrenalinu je nově dostupná nazální autoaplikace adrenalinu, která přináší „needle free“ a bezbolestnou možnost podání.

Z hlediska epidemiologie anafylaxe je na základě tří evropských populačních studií odhadovaná prevalence 0,3 %, celkově je míra úmrtnosti na anafylaxi nízká, pod 0,001 %. Výsledky 10 evropských studií uvádí incidenci mezi 1,5 až 7,9 na 100 000 osob/rok (1, 2).

Nejčastější příčiny anafylaktické reakce

Výčet spouštěcích příčin, které mohou vyvolat imunologickou **anafylaxi zprostředkovanou IgE**, je široký a u některých z nich lze vyvolat taktéž reakci nezávislou na IgE protilátkách. Jmenujeme pouze nejčastější zástupce:

- potraviny – ořechy, arašidy, ryby, měkkýši, mléčné a vaječné bílkoviny,
- β-laktamová antibiotika (v konjugátu s proteiny),
- jedy – blanokřídý hmyz (včela, čmelák, vosy, sršeň),
- latex, dezinfekční látka etylenoxid (v konjugátu s proteiny),
- léčebné vstupy (široká škála včetně biologických monoklonálních protilátek, alergenové extrakty, vakcíny dle výrobního postupu – např. vyvinuté na základě ptačích zárodků, role polyethylenglykolu, heterologní séra),
- seminální tekutina.

V potravinové anafylaxi dominuje řada potravin, například stromové ořechy, arašidy, pšenice, některé druhy semen, korýši, některé druhy ovoce a zeleniny. V časném dětském věku je zejména riziková senzibilizace na vaječné (ovomucoid, Gal d1) a mléčné alergeny (kasein, Bos d8). Vyšetření specifického IgE pomocí molekulární diagnostiky (jiný název – kompo-

nentová diagnostika) je v rámci potravinové anafylaxe zásadním přínosem. U vybraných pacientů se anafylaxe může vyskytovat pouze ve spojitosti s fyzickou námahou (exercise-induced anaphylaxis, EIA). Podjednotkou EIA je FDEIA (food-dependent exercise-induced anaphylaxis), tedy anafylaxe po potravině navozená fyzickou námahou. Často skrytou příčinou potravinou je pšenice, WDEIA (wheat-dependent exercise-induced anaphylaxis) je podtypem FDEIA. Protein omega-5 gliadin (Tri a 19) byl označen za nejdůležitější alergen. Alergie na savčí maso je výrazem senzibilizace na oligosacharid alfa-gal, zejména pokud je přítomno v anamnéze opakované kousnutí klíštětem. V případě pozitivního nálezu specifického IgE na alfa-gal by měl lékař doporučit eliminaci savčího masa (3, 4, 5).

Léková anafylaxe není jednoduchá z hlediska etiopatogeneze. Některé léky jsou kvalifikovány jako hapteny (např. penicilin, ciprofloxacin, nesteroidní protizánětlivé léky, radiokontrastní látky, NMBA), jejich malá velikost jim umožňuje pasivní systémovou difuzi, jedná se o vlastnost léků s anafylaktickým potenciálem. Léky s radikálně větší velikostí, včetně terapeutických protilátek (např. infliximab, cetuximab), či enzymy k substituční terapii (glukocerebrozidáza) a polymery (např. polyethylenglykol), které pasivně nedifundují, jsou schopny způsobit lékovou anafylaxi s předchozí IgE senzibilizací. Protože mnoho anafylaktických reakcí na léky se vyskytuje při první expozici, identifikace potenciálních křížových reaktivit má zásadní význam.

Etiopatogeneze anafylaxe

a) Imunologická aktivace mastocytů – IgE mediovaná

Uvolnění mediátorů z mastocytů a bazofilů je způsobeno imunologickou reakcí zprostředkovanou IgE při opakované expozici senzibilizovaných buněk. K aktivaci a degranulaci mastocytů a bazofilů dochází přes vysokoafinní receptor pro IgE – FcεRI. Přes transmembránový receptor je uskutečněn přenos signálu do buňky, což vede k okamžité degranulaci mastocytů a bazofilů s uvolněním preformovaných mediátorů a cytokinů do tkáně (u bazofilů s převahou do krevního oběhu). Granula buněk obsahují zejména histamin, který způsobuje bronchokonstrikci, zvýšenou

sekreci hlenu v dýchacích cestách, vazodilataci a zvýšenou permeabilitu stěn venul. Dalšími preformovanými mediátory anafylaxe v mastocytových granulích je skupina proteázy (tryptáza, chymáza, katepsin G, karboxypeptidáza A, kininogenáza), z nichž zejména tryptáza má významnou úlohu. V průběhu anafylaxe hodnota sérové β-tryptázy vrcholí do 60–90 minut a přetrvává 6 až 12 hodin po epizodě, což bývá využíváno v diagnostice (celková sérová tryptáza). Dochází k nové tvorbě mediátorů, cytokinů s následnou exocytózou těchto látek do tkání.

Přeměnění IgE na povrchu mastocytů vede k aktivaci fosfolipázy A₂, která se soustřeďuje na jaderné membráně. Fosfolipáza A₂ je schopna uvolnit z membránových fosfolipidů kyselinu arachidonovou, která je dále metabolizována cyklooxygenázovou a 5-lipoxygenázovou cestou. Při metabolizaci cyklooxygenázou je hlavním produktem u mastocytů PGD₂, který působí bronchokonstrikčně, podílí se na cévní permeabilitě a vazodilataci, je schopen přímé aktivace eozinofilů. Metabolizací kyseliny arachidonové 5-lipoxygenázovou cestou jsou produkty u mastocytů a eozinofilů leukotrieny. Leukotrien B₄ zvyšuje expresi adhezivních molekul na leukocytech. Cysteiny-leukotrieny LTC₄, LTD₄ a LTE₄ odpovídají za prolongovanou bronchokonstrikci, nárůst kapilární permeability, působí chemotakticky pro eozinofily a neutrofile. Dalším produktem, který vzniká při metabolizaci kyseliny arachidonové je faktor aktivující destičky (PAF) s obdobnými účinky předchozích metabolitů. Rozvoj anafylaxe podporuje řada cytokinů produkovaných mastocyty a bazofily, jež patří převážně do spektra Th2 cytokinové odpovědi. Určitou roli sehrávají i faktory neurogenické (6, 8).

b) Imunologické non-IgE mediované reakce

Jsou jak ve svém spektru, tak v patogenetických mechanismech rozličné (6, 7, 8, 9). Uvádíme typy reakcí s příklady častých podnětů:

IgG protilátky – jsou uváděny jako původce u pacientů, kteří reagují na NMBA, polyethylenglykol, terapeutické protilátky. IgG protilátky by mohly vyvolat aktivaci neutrofilů a dalších buněk nesoucích aktivní IgG receptory (FcγR) buď přímo navozující anafylaxi, nebo působící v konceptu s IgE se stejnou specifitou.

Aktivace komplementu – aplikace krevních derivátů pacientovi s deficitem IgA, hemodialýza.

Modulace metabolismu kyseliny arachidonové – kyselina acetylsalicylová, nesteroidní antirevmatika (nástup akutních příznaků je postupnější, cca do 30 až 60 minut).

Ostatní – fyzická zátěž, idiopatická anafylaxe.

c) Neimunologická aktivace mastocytů/bazofilů

Vzniká přímou receptorovou aktivací s jejich rychlou degranulací. Jedná se o některé terapeutické a diagnostické látky. Nejčastějším viníkem jsou nesteroidní antiflogistika, injekční radiokontrastní látky (jodkontrastní a gadolinium), antineoplastika, opiáty, protamin, neuromuskulární blokátory (NMBA) užitá perioperačně, thiopental. Výčet nemůže být úplný. Stav může nastat již při prvním podání farmaka.

Byly identifikovány receptory přímo vázající léčivo. Je popsán mastocytární receptor MRGPRX2 (Mas-related G protein – coupled receptor member X2). Jedná se o multiligandový receptor, který je vysoce exprimován na žírných buňkách a spouští jejich degranulaci. Expres MRGPRX2 na kožních mastocytech se podílí zejména na urtikáriálních projevech v průběhu anafylaxe.

Pokud i přes komplexní vyšetření není příčina anafylaxe u pacienta objasněna, hovoříme o tzv. **idiopatické anafylaxi**. Jsou diskutovány možné patofyziologické cesty – autoimunita vůči IgE, nekontrolovaná degranulace buněk, porucha regulace histaminu, poruchy mastocytární. Lze očekávat, že se nebude jednat o jeden typ onemocnění (7, 8).

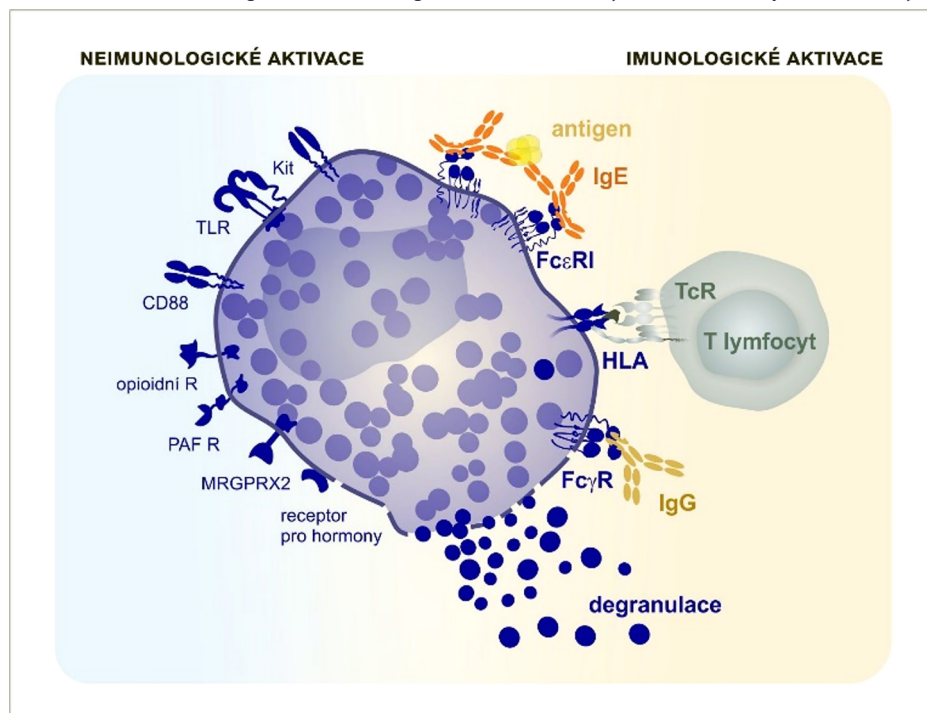
Výše uvedené imunologické cesty se mohou dle charakteru alergenu/spouštěče prolínat.

Klinická manifestace a diagnostika anafylaxe

Anafylaxe je vysoce pravděpodobná, pokud je splněno jakékoliv z následujících tří kritérií (upraveno dle doporučení EAACI, 2021) (10):

1. **Akutní nástup příznaků s kožními, slizničními projevy** nebo obojí (např. generalizovaná kopřivka, pruritus, erytém,

Obř. 1. Schéma imunologické a neimunologické aktivace mastocytu/bazofilu. Zdroj: archiv autorky



CD88 – receptor C5a, též complement component 5a receptor 1, též cluster of differentiation 88; FcεRI – vysokofinální receptor pro IgE; aktivační Fc receptory IgG (FcγR); IgE – imunoglobulin E; IgG – imunoglobulin G; HLA – lidský leukocytární antigen, human leucocyte antigen; MRGPRX2 – mastocytární receptor, mas-related G protein coupled receptor member X2; PAF – faktor aktivující destičky, platelet activating factor; PAF R – receptor pro faktor aktivující destičky, platelet-activating factor receptor; TLR – receptor podobný genu Toll, Toll like receptor

otok rtů, jazyka, uvuly) a **nejméně jeden z následujících:**

- a) **respirační příznaky,**
 - b) **snížení hodnot TK** nebo s hypotenzí související příznaky.
2. **Dva nebo více z následujících příznaků, které se objeví rychle po expozici** pro pacienta uvažovaným alergenem:
- a) **kožní a slizniční příznaky,**
 - b) **respirační příznaky,**
 - c) **snížení hodnot TK** nebo s hypotenzí související příznaky,
 - d) **gastrointestinální příznaky** – např. křečovitě bolesti břicha, zvracení.
3. **Snížená hodnota TK po expozici** pro pacienta známému alergenem:
- a) kojenci a děti: nízký systolický TK (daný pro věk) nebo snížení systolického TK o více než 30%,
 - b) dospělí: systolický TK nižší než 90 mm Hg nebo snížení o více než 30% výchozí hodnoty systolického TK pacienta.

Přídavným markerem je laboratorní diagnostika anafylaxe. Měření sérové tryptázy půl až dvě hodiny po začátku reakce a následně alespoň 24 hodin po vyřešení

symptomů vede k podpoře diagnózy anafylaxe. K potvrzení anafylaxe se používá vzorec pro zvýšení akutní hladiny oproti bazální hodnotě (**diagnostický vzorec pro anafylaxi, WAO/consensus**) – přechodné zvýšení tryptázy v séru alespoň o 20% nad výchozí hodnotu plus 2 ng/ml absolutní (20% + 2). Klidová zvýšená hladina tryptázy může být spojena s poruchami mastocytů (mastocytóza, syndrom aktivace mastocytů) nebo s hereditární alfa tryptasemií (11). Rozmezí pro tryptázu je uváděno mezi 1–15 ng/ml, někdy je uváděna i horní hranice normy 11,4 ng/ml.

Léčba anafylaxe

Lékařská ambulantní pomoc spočívá v zajištění základních životně důležitých funkcí (ABCDE – airway, breathing, circulation, disability, exposure). Zásadní je zajištění průchodných dýchacích cest a zajištění oběhu, aplikace farmak (viz níže), kyslíku a dle stavu pokračování resuscitačních postupů. I po rychlém zvládnutí systémové reakce je nutné pacienta monitorovat nejméně 24 hodin pro možnost rizika pozdní reakce.

Adrenalin je lékem první volby v léčbě anafylaxe a neexistuje žádná kontraindikace.

kace podání adrenalinu u anafylaxe. Lék by měl být podán vždy i u pacientů s mírnějšími klinickými rysy anafylaktických příznaků, neboť nelze nikdy vyloučit rychlou progresi do systémové reakce (12, 13, 14).

Adrenalin je neselektivním agonistou α - a β -adrenergických receptorů sympatiku.

Adrenalin působí na receptory α -1, čímž navodí periferní vazokonstrikci, omezí rozvoj hypotenze a sníží slizniční edém. Adrenalin zvyšuje krevní tlak přímým působením na myokard (receptory β -1) se zvýšením rychlosti a síly srdečních kontrakcí (účinek inotropní a chronotropní), čímž se omezí rozvoj hypotenze. Důležitý je účinek adrenalinu na receptory β -2 s dilatací hladkých svalů, což je výhodné zejména u bronchospasmu.

Bathmotropní účinek adrenalinu zvyšuje excitabilitu srdečního svalu. Dromotropní působení adrenalinu urychluje atroventrikulární vedení, což může vést k supraventrikulární tachykardii. **Přesto vždy přínos léčby převyšují rizika (možnost srdečních arytmií). Lék by měl být aplikován i u pacientů seniorského věku a u pacientů s již existujícím kardiovaskulárním onemocněním.**

Intramuskulární adrenalin (1 mg/ml) by měl být podáván v dávce 0,01 ml/kg tělesné hmotnosti do maximální jednorázové celkové dávky 0,5 ml. Aplikace je preferenčně do střední oblasti laterálního stehna. Při použití autoinjektoru (Epipen) by pacienti s hmotností mezi 15–30 kg měli dostat 0,15 mg dávku adrenalinu, pacienti s hmotností nad 30 kg by již měli mít aplikovanou dávku 0,3 mg. Dávka se může opakovat po nejméně 5 minutovém intervalu v závislosti na klinickém stavu, pulzové frekvenci a výši krevního tlaku. Bezpečnostní profil intramuskulárního adrenalinu je vynikající, přesto mohou pacienti subjektivně zaznamenat přechodnou bledost, palpitace a bolesti hlavy.

Infuzní aplikace adrenalinu by měla být omezena na pacienty, kteří nemohou být stabilizováni opakovanými dávkami intramuskulárního adrenalinu. Intravenózní adrenalin u pacientů může způsobit život ohrožující hypertenzi, ischemii myokardu a arytmiie. Pacienti by měli být vždy monitorováni. Při rozvoji respiračních nebo oběhových symptomů (refrakterní bronchospasmus, laryngospasmus, arteriální hypotenze – šok)

je nezbytné podat adrenalin intravenózně bolusově 5–50 μ g (50 μ g = 0,5 ml 1 : 10 000) i. v. Další titrace dávky jsou aplikovány dle účinku v kontinuálním i. v. podání.

Použití inhalovaného adrenalinu v léčbě anafylaxe se doporučuje v případě laryngálního edému se stridorem, v tomto případě kromě intramuskulárního adrenalinu lze užít i nebulizovaný adrenalin (2–5 ml, 1 mg/ml).

Souběžně s aplikací je zásadní zajištění žilního vstupu, než se plně rozvine hypotenze. Agresivní infuzní terapie (**krytaloidní roztoky**, 10–20 ml/kg) je důležitá zejména u nemocných při přetrvávající arteriální hypotenzii nereagující na podávání katecholaminů. **Kyslík** s vysokým průtokem by měl být aplikován maskou u všech pacientů s anafylaxií.

Antihistaminika a kortikosteroidy jsou považovány za léčbu druhé linie anafylaxe, vzhledem k jejich pomalému nástupu účinku a neschopnosti stabilizovat nebo zabránit degranulaci mastocytů nebo cílit na další mediátory anafylaxe.

Systémová antihistaminika jsou často používána při anafylaxi, ale jejich účinky byly dokumentovány pouze ve zmírnění kožních příznaků. **Aplikace kortikosteroidů má význam zejména až pro léčbu pozdní fáze anafylaxe.** Účinek systémové aplikace kortikosteroidů začíná působit až po 4–6 hodinách po podání. Iničiální intravenózní dávka je 1–2 mg/kg váhy metylprednisolonu i. v. à 6 hodin nebo ekvivalent jiného kortikosteroidu. **Inhalační beta-2 agonisté s krátkodobým účinkem** (např. salbutamol) mohou být podávány inhalačně k úlevě od příznaků bronchokonstrikce.

Poloha pacienta při probíhající anafylaxi je variabilní dle stavu pacienta:

- s projevem dechové tísně či při zvracení je preferenční pozice vsedě či pololežící,
- při cirkulační nestabilitě je vhodná ležící poloha se zvýšenými dolními končetinami k získání žilního návratu,
- pro gravidní ženu je výhodná poloha na levém boku, aby bylo zabráněno kompresi vena cava,
- pokud je pacient v bezvědomí, je obvykle zvolena stabilizovaná poloha na boku. Posturální změny by měly být prováděny pozvolně.

Praktické aspekty aplikace adrenalinu v autoinjektoru

Preskripce adrenalinu není již vázána na specializaci alergologa/imunologa, lék je zcela bez preskripčního omezení. Autoinjektorem s adrenalinem mají být vybaveni pacienti, kteří již anafylaxi prodělali nebo jsou ve vysokém riziku vzniku anafylaxe, bez ohledu na charakter spouštěče. **Ve vysokém riziku jsou zejména pacienti s nestabilním a/nebo těžkým astmatem a současně s klinicky významnou potravinovou alergií (s výjimkou orálního alergického syndromu), zejména se senzibilizací na proanafylaktické potravinové komponenty.**

Autoinjektor s obsahem 0,15 mg je určen pro děti vážící 15–30 kg, pacienti s hmotností nad 30 kg by měli užít autoinjektor s obsahem 0,3 mg. V současné době není v ČR dostupný autoinjektor s obsahem adrenalinu 0,5 mg. Může být použit s výhodou u dospělých pacientů s obezitou (BMI nad 30,0 kg/m²), s předchozí anamnézou velmi závažné anafylaxe s opakovaným použitím dávky 0,3 mg (15, 16).

Plná dávka adrenalinu z autoinjektoru je podána již během prvních tří sekund, místo intramuskulární aplikace (v úhlu 90°, anterolaterální strana stehna) je vhodně následně masírovat. Při podání adrenalinu z autoinjektoru trvá minimálně 5–10 minut k dosažení časné maximální plazmatické koncentrace. Za určitých podmínek nemusí jedna aplikovaná dávka adrenalinu v autoinjektoru zajistit dostatečný účinek. Proto EMA (European Medicines Agency) a SÚKL doporučují předpis **dvou balení adrenalinového autoinjektoru**, které by měl mít pacient vždy u sebe. V klinické praxi převažují pacienti s jedním autoinjektorem, pokud anafylaktické příznaky nebyly významně závažné. Rozhodnutí je vždy na ošetřujícím lékaři.

Pacient / jeho opatrovník má být informován také o možnosti vzniku bifázické anafylaxe, která je charakterizována recidivou symptomů o několik hodin později. Proto pacient po každém použití adrenalinového autoinjektoru musí vyhledat okamžitou lékařskou pomoc, popřípadě volat tísňovou linku s heslem „anafylaxe“, a to i v případě, že se příznaky zlepšily. Pacient nemá, pokud možno, zůstat sám, dokud nedorazí lékařská pomoc. Celoživotně je nezbytné dbát na expiraci

autoinjektoru vzhledem k degradaci adrenalinu. V roztoku úměrně s časem klesá množství účinné látky, a tím při možném použití dojde k poddávkování léku. Adrenalin je citlivý na kyslík a světlo, oxiduje na látku zvanou adrenochrom a mění svou barvu dorůžova až dohněda. V autoinjektoru lze roztok kontrolovat přes kontrolní okénko, zda je preparát čirý. Lék by měl být uchováván při teplotě do 25 °C a chráněn před chladem nebo mrazem. EpiPen má standardní dobu použitelnosti 12 až 18 měsíců od data výroby (15).

Nazální aplikace adrenalinu

Užití autoinjektorů s adrenalinem může být omezeno několika faktory – nízkou mírou preskripce, nenošením autoinjektoru na aktivity mimo domov a/nebo váháním aplikace injekční formy během rozvoje anafylaxe. Odložená léčba je spojena se zvýšením rizika bifázických reakcí, hospitalizací a úmrtí (17). Uváděným důvodem opožděné léčby je také fobie z jehel (18), která by mohla být odstraněna snadno použitelnými „bezjehlovými“ autoaplikátory. V předregistračních studiích prokázala uspokojivou farmakokinetiku **intranazální** a **sublinguální** aplikace adrenalinu.

Nazální sprej s adrenalinem prošel klíčovými registracemi u FDA (USA) i EMA (Evropská unie). **EURneffy** je obchodní název používaný v **Evropské unii**, **Neffy** je název používaný ve **Spojených státech** a někdy se tak tento produkt označuje i v mezinárodním kontextu nebo ve Velké Británii.

Intranazální podávání léčiv není novinkou, aplikace je méně invazivní, nabízí snadné použití, rychlou absorpci a vyhnutí se bolesti u injekční aplikace. Tato možnost podání léku je výhodná pro děti, u kterých je větší pravděpodobnost strachu z injekční aplikace léku.

Preparát EURNeffy/Neffy je kombinací tří složek: 1) adrenalinu, aktivní složky; 2) intravailu (dodecylmaltosid), patentované látky zvyšující vstřebávání, která má zlepšit biologickou dostupnost intravenózně podávaných léků; 3) jednodávkového spreje (UDS – Unidose Nasal Spray), který maximalizuje dodání do nosního průduchu.

Intravail, často označovaný zkratkou DDM (dodecylmaltosid), je inovativní technologie pro zvyšování absorpce léčiv. DDM je alkylsacharid, který působí jako no-

sič. Látka zvyšuje propustnost sliznic tím, že přechodně a vratně uvolňuje těsná spojení (tight junctions) mezi buňkami v nosní sliznici a podporuje transcelulární transport. Použití komponenty zvyšující vstřebávání umožňuje udržet dávku adrenalinu co nejnižší při zachování účinnosti a umožňuje nižší dávku ve srovnání s jinými infuzními formulacemi bez srovnatelných komponent. Mohou existovat určité obavy, že vazokonstrikční účinek adrenalinu může negativně ovlivnit jeho vstřebávání, ale takový účinek nebyl u přípravku Neffy s Intravilem pozorován. Schopnost použít co nejnižší dávku adrenalinu a zároveň dosáhnout expozice podobné injekční aplikaci byla klíčovou součástí vývojové strategie.

Neffy aplikátor, jednodávkový sprej se snadno používá a je vysoce spolehlivý s mírou selhání nižší než 1/100 000 použití. Aplikátor je navržen tak, aby dodával více než 80 % léku v kapénkách o velikosti mezi 20 a 120 μm, z nichž téměř všechny jsou zachyceny výhradně na nosních skořepinách (19).

Etická a praktická omezení brání provádění randomizovaných kontrolovaných studií k posouzení účinnosti přípravků s adrenalinem při léčbě závažných typů anafylaxe. Bylo provedeno několik typů předregistračních studií k hodnocení farmakokinetické a farmakodynamické odpovědi k vyhodnocení bezpečnosti a účinnosti Neffy. Klinické studie byly uskutečněny za různých potenciálních reálných podmínek, včetně samoaplikace, alergické rýmy a infekční rýmy, stejně jako těžké hypotenze na zvířecím modelu.

Pro toto sdělení uvádíme studii, která již byla provedena s určenou dávkou Neffy 2,0 mg. Vzorky krve pro farmakokinetickou analýzu byly odebrány před podáním dávky a 2, 4, 6, 8, 10, 12,5, 15, 20, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180 a 240 minut po podání dávky. Plazmatické koncentrace adrenalinu byly stanoveny pomocí validované metody kapalinové chromatografie s hmotnostní spektrometrií. Farmakodynamické parametry, včetně systolického krevního tlaku, diastolického krevního tlaku a pulzní frekvence, byly měřeny na začátku studie; před podáním dávky; a 1 (v závislosti na studii), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90 a 120 minut po podání dávky (19, 20). Jedná se o studii na zdravých subjektech. Cíl studie byl zaměřen na farmakokinetiku

a farmakodynamiku Neffy 2,0 mg ve srovnání s EpiPenem 0,3 mg a manuální intramuskulární aplikací adrenalinu 0,3 mg.

Celkem bylo analyzováno 59 subjektů ve věku 21 až 54 let, kteří dostali jednorázovou dávku z Neffy 2 mg, z EpiPenem 0,3 mg a adrenalinu 0,3 mg intramuskulárně a následně opakovanou dávkou.

Průměrné koncentrace adrenalinu byly nejvyšší po jednorázové dávce EpiPenem 0,3 mg, která přetrvávala přibližně do 20 minut po podání dávky (viz Obr. 2). Od 30 do 360 minut po podání adrenalinu z Neffy byly pozorovány vyšší průměrné koncentrace adrenalinu v porovnání s EpiPenem i adrenalinem intramuskulárním. Po opakovaných dávkách byly u nazální aplikace pomocí Neffy pozorovány vyšší průměrné koncentrace adrenalinu ve srovnání s EpiPenem.

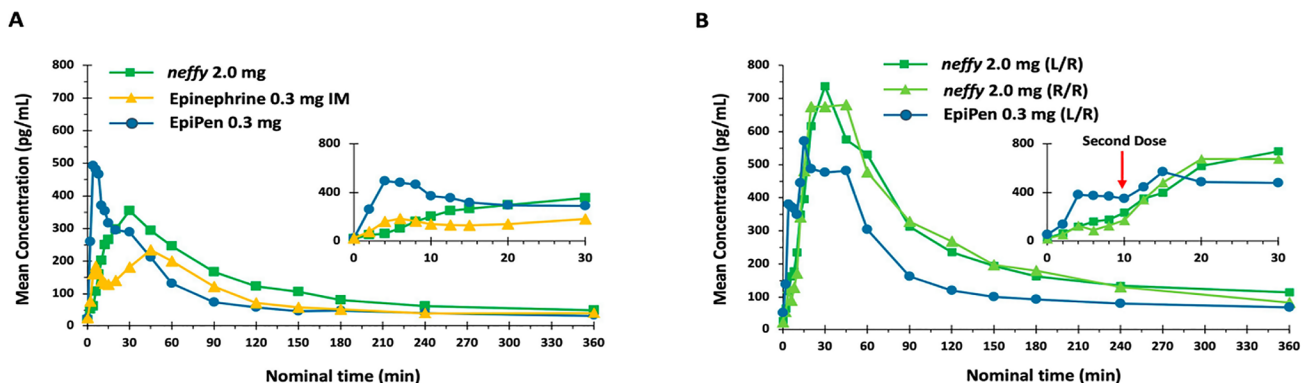
Farmakodynamická odpověď Neffy na systolický krevní tlak byla pozorována po jedné minutě po podání a přetrvávala 120 minut. EpiPen byl spojen s méně výrazným zvýšením systolického krevního tlaku ve srovnání s nazální aplikací. U diastolického krevního tlaku vedly všechny léčebné postupy k jeho okamžitému zvýšení, následovanému poklesem. Pokles byl výraznější po podání EpiPenem a intramuskulárního adrenalinu ve srovnání s Neffy (20).

Tato studie prokázala, že nazální aplikace Neffy 2 mg má farmakokinetický profil v rámci aktuálně schválených injekčních přípravků s adrenalinem a farmakodynamický profil, který je srovnatelný nebo lepší než u injekčních přípravků.

Na základě zpětné vazby od FDA byla provedena studie k posouzení vlivu aktivní alergické rýmy vyvolané nosní provokací na komparativní biologickou dostupnost přípravku Neffy 2 mg oproti manuálnímu intramuskulárnímu podání adrenalinu 0,3 mg a následně za normálních nosních podmínek. Podání jednorázové dávky přípravku Neffy při aktivních nosních alergických příznacích vedlo ke zvýšení rychlosti absorpce adrenalinu. Předpokládá se, že tato zvýšená absorpce je způsobena zvýšenou propustností zánětlivé nosní sliznice (19).

Studie s nazální aplikací adrenalinu v průběhu infekcí horních cest dýchacích prokázala obdobnou farmakokinetiku a farmakodynamiku jako za normálních podmínek (21).

Obr. 2. Průměrná doba dosažení koncentrace adrenalinu



Studie provedená na zdravých dobrovolnících. N = 42 pro Neffy 2,0 mg, adrenalin 0,3 mg intramuskulárně a EpiPen 0,3 mg. (A) Jednorázová dávka. (B) Opakovaná dávka s druhou dávkou podanou za 10 minut (20)

Tab. 1. Srovnání – Neffy a EpiPen autoinjektor (mg/ml)

K léčbě anafylaxe	Neffy k nazální aplikaci	EpiPen k i. m. aplikaci
Forma	jednorázová dávka z nosního spreje	předplněný jednorázový autoinjektor/pero
Obsah	<ul style="list-style-type: none"> ■ 1 mg/0,1 ml ■ 2 mg/0,1 ml 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 0,15 mg/0,3 ml (EpiPen Jr) ■ 0,3 mg/0,3 ml (EpiPen)
Dávka	<ul style="list-style-type: none"> ■ 15 kg až 30 kg: 1 vstřík z Neffy 1 mg do nosní dírky (děti od 4 let věku) ■ 30 kg a více: 1 vstřík z Neffy 2 mg do nosní dírky 	<ul style="list-style-type: none"> ■ 15 kg až 30 kg: EpiPen Jr 0,15 mg jednorázově do vnější strany stehna, pod 15 kg individuální posouzení lékařem ■ 30 kg a více: EpiPen 0,3 mg/0,3 ml jednorázově do vnější strany stehna
Frekvence	Pokud se příznaky nezlepší či zhorší do 5 minut po podání první dávky, měla by být podána druhá dávka z přípravku Neffy	Pokud se příznaky nezlepší či zhorší, podat opakovanou injekci s novým autoinjektorem. Nepodávat více než dvě dávky bez lékařského dohledu
Podání	autoaplikace (či rodinný přílučník, pečovatel)	autoaplikace (či rodinný přílučník, pečovatel)

Agentura EMA si vyžádala údaje o absorpci přípravku Neffy během těžké hypotenze. Byla provedena studie správné laboratorní praxe u anestetizovaných psů plemene beagle. Výsledky této studie prokázaly, že absorpce adrenalinu nebyla potlačena ani během anafylaxe s těžkou hypotenzí, ale ve skutečnosti byla zvýšena. To může být způsobeno tím, že vazomotorní mediátory, jako je histamin uvolňovaný během anafylaxe, zvyšují vaskulární permeabilitu. Zvýšená absorpce adrenalinu byla také hlášena při histaminem indukované nosní kongesci u psů. Data naznačují, že absorpce adrenalinu může být zvýšena během zvýšené permeability spojené se závažnější anafylaktickou událostí (22, 23).

Poměrně odvážnou studií byla práce japonských autorů, která posuzovala účinnost přípravku Neffy při léčbě symptomů anafylaxe vyvolané orálním provokačním testem u pediatrických pacientů s potravinovou alergií. Jednalo se o otevřenou studii fáze 3 (n = 15). U všech dětí (6–17 let) se po orálním provokačním testu objevil alespoň jeden symptom anafylaxe. Po nazální aplikaci adrenalinu z Neffy byl medián doby do vymizení symptomů 16 minut. Žádný pacient nepotřeboval druhou

dávku, u jednoho pacienta se však 2 hodiny a 45 minut po podání přípravku Neffy rozvinula bifázická reakce a byl léčen intramuskulárním adrenalinem (24).

Praktické aspekty nazální aplikace adrenalinu

Nosní sprej Neffy by se před praktickým užitím neměl zvlášť připravovat či testovat. Mezi klíčové vlastnosti, které maximalizují efektivitu nosního spreje, patří pohotovostní připravenost nevyžadující „odstříknutí“ (priming) před použitím, tím je celá dávka okamžitě aplikována bez ztráty léčiva. S výhodou je intuitivní ovládání jednou rukou, a to i v nestandardních polohách (např. vleže), což je kritické u akutních stavů.

Pro podání dávky Neffy je doporučen tento postup: Držte sprej tak, aby tryska směřovala k čelu. Zasuňte plně trysku do jedné nosní dírky, dokud se prsty nedotknou nosu. Pevně stiskněte píst, dokud nezacvakne a lék se nevstříkne do nosní dírky. Během podání dávky nebo poté se vyhněte nosní manipulaci (kýchnání, smrkání, čichání). Přípravek Neffy má obvykle expirační dobu 24 měsíců pro dávku 1 mg, 30 měsíců pro dávku 2 mg. Neffy je stabilní při vyšších tep-

lotách než adrenalin v autoinjektorech. Neffy obsahuje adrenalin ve vodném roztoku stabilizovaném pomocí patentované *Intravail* technologie, která pomáhá chránit adrenalin před oxidací a degradací. Lék lze skladovat při teplotě až 49 °C po dobu až tří měsíců a stále si zachovává velkou část své účinnosti. Přesto se doporučuje skladovat Neffy při pokojové teplotě, mezi 20 a 25 °C.

Závěr

Anafylaxe je život ohrožující, urgentně nastupující stav s často nepředvídatelným vznikem. Ze všech obdobných šokových situací má dobrou prognózu, která je odvislá od rychlosti a kvality léčebné péče. **Včasně podaný adrenalin je zásadním lékem první linie, neexistuje žádná kontraindikace podání adrenalinu u anafylaxe.** Nosní autoaplikace adrenalinu může být atraktivní volbou, která přináší „bezjehlovou“ možnost podání. V řadě studií prokázal přípravek Neffy farmakokinetický profil, který je v rozmezí aktuálně schválených injekčních přípravků. Farmakodynamická odpověď byla srovnatelná až lepší než intramuskulární aplikace, včetně odpovědi pozorované již minutu

po aplikaci, což potvrzuje včasnou aktivaci α - a β -adrenergních receptorů. Důležité je, že tato zjištění byla reprodukována za různých nosních podmínek, včetně středně těžké až

těžké kongesce a/nebo rhinorey v důsledku alergické rýmy a infekční rýmy. Výsledky studie na psech ukazují, že adrenalin podávaný pomocí Neffy je účinně absorbován na-

vzdory těžké hypotenzi způsobené anafylaxi. Dostupnost „bezjehlové aplikace“ pro podávání adrenalinu může snížit váhání s léčbou, zejména u pacientů s fobií z injekcí.

LITERATURA

1. Worm M, Moneret-Vautrin A, Scherer K, et al. First European data from the network of severe allergic reactions (NORA). *Allergy*. 2014;69(10):1397-1404.
2. Biló MB, Martini M, Tontini C. Anaphylaxis. *Eur Ann Allergy Clin Immunol*. 2021;53(1):4-17.
3. Petrů V, Krčmová I. Anafylaxe – urgentní alergický stav. *Remedia*. 2009;19:205-209.
4. Vachová M, Panzner P, Malkusová I, et al. Utility of laboratory testing for the diagnosis of Hymenoptera venom allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2016;37(3):248-255.
5. Turner PJ, Worm M, Ansotegui IJ, et al. Time to revisit the definition and clinical criteria for anaphylaxis? *World Allergy Organ J*. 2019;12(10):100066.
6. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ, et al. The Pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):335-348.
7. Petrů V, et al. Anafylaxe. In: *Dětská alergologie. 2. přepracované a doplněné vydání*. Praha: Maxdorf Jessenius; 2021:280-297.
8. Krčmová I, Novosad J. Anafylaktické příznaky a anafylaktický šok. *Vnitř Lek*. 2019;65(2):149-156.
9. Reber LL, Hernandez JD, Galli SJ, et al. The Pathophysiology of anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 2017;140(2):335-348.
10. Muraro A, Worm M, Alviani C, et al. EAACI guidelines: Anaphylaxis (2021 update). *Allergy*. 2022;77(2):357-377.
11. Petrů V. ČSAKI - Doporučený postup léčby anafylaktické reakce – aktualizace 2019. *Alergie*. 2019;21:216-219.
12. Cardona V, Ansotegui IJ, Ebisawa M, et al. World Allergy Organization anaphylaxis guidance 2020. *World Allergy Organ J*. 2020;13:100472.
13. Simons FE, Arduoso LR, Biló MB, et al; World Allergy Organization. World allergy organization guidelines for the assessment and management of anaphylaxis. *World Allergy Organ J*. 2011;4(2):13-37.
14. Golden DBK, Wang J, Wasserman S, et al. Anaphylaxis: A 2023 practice parameter update. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2024;132:124-176.
15. Krčmová I, Šrotová A, Petrů V. Anafylaxe a užití adrenalinových autoinjektorů. *Med Praxi*. 2020;17(3):174-181.
16. Worm M, Nguyen DT, Rackley R, et al. Epinephrine delivery via EpiPen® Auto-Injector or manual syringe across participants with a wide range of skin-to-muscle distances. *Clin Transl Allergy*. 2020;10:21.
17. Turner PJ, Jerschow E, Umasunthar T, et al. Fatal Anaphylaxis: Mortality Rate and Risk Factors. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(5):1169-1178.
18. Patel N, Chong KW, Yip AYG, et al. Use of multiple epinephrine doses in anaphylaxis: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol*. 2021;148(5):1307-1315.
19. Ellis AK, Thomas B, Casale TB, et al. Development of neffy, an Epinephrine Nasal Spray, for Severe Allergic Reactions. *Pharmaceutics*. 2024;16(6):811.
20. Casale TB, Ellis AK, Nowak-Wegrzyn A, et al. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of epinephrine after single and repeat administration of neffy, EpiPen, and manual intramuscular injection. *J Allergy Clin Immunol*. 2023;152(6):1587-1596.
21. Oppenheimer J, Casale TB, Camargo CA, et al. Upper respiratory tract infections have minimal impact on neffy's pharmacokinetics or pharmacodynamics. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2024;12:1640-1643.e2.
22. Tuttle R, Popescu L, Hill S, et al. Intranasal epinephrine effects on epinephrine pharmacokinetics and heart rate in a nasal congestion canine model. *Respir Res*. 2020;21(1):78.
23. Sparapani S, Authier S, Lowenthal R, et al. The impact of anaphylaxis on the absorption of intranasal epinephrine in anaesthetized non-naive beagle dogs. *J Allergy Clin Immunol Glob*. 2023;2(4):100165.
24. Ebisawa M, Takahashi K, Takahashi K, et al. Epinephrine Nasal Spray Improves Allergic Symptoms in Patients Undergoing Oral Food Challenge, Phase 3 Trial. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2025;13(10):2787-2794.

INZERCE