

## Alergiczny zawał serca

Władysław Sinkiewicz<sup>1,2</sup>, Piotr Sobański<sup>2</sup> i Zbigniew Bartuzi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Katedra i Zakład Klinicznych Podstaw Fizjoterapii, *Collegium Medicum* w Bydgoszczy  
Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

<sup>2</sup>Oddział Kardiologii z Zakładem Diagnostyki Kardiologicznej,  
Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr. J. Biziela w Bydgoszczy

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Alergologii, Immunologii Klinicznej i Chorób Wewnętrznych,  
*Collegium Medicum* w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu

Przedrukowano za zgodą z: *Cardiology Journal* 2008; 15: 220–225

### Streszczenie

*W piśmiennictwie istnieją nieliczne dobrze udokumentowane opisy przypadków niedokrwienia mięśnia sercowego, którego patomechanizm wiąże się z występowaniem reakcji alergicznej. Zjawisko to jest określane mianem zespołu Kounisa, czyli dławicy piersiowej lub zawału serca o etiologii alergicznej. Sugeruje się, że opisane dotychczas pojedyncze przypadki niedokrwienia mięśnia sercowego w następstwie użądlenia przez owady z rzędu błonkoskrzydłych stanowią tylko niewielki odsetek wszystkich reakcji alergicznych zachodzących w układzie sercowo-naczyniowym. Trudno ocenić, czy reakcje alergiczne są przyczyną większej liczby zgonów, niż się aktualnie uważa.*

*Niniejsza publikacja zawiera przegląd piśmiennictwa i najnowszych poglądów dotyczących patomechanizmów niedokrwienia mięśnia sercowego w przebiegu reakcji anafilaktycznej. Przedstawiono w niej także objawy kliniczne niedokrwienia mięśnia sercowego na tle alergicznym, wskazując, że rozwój reakcji alergicznych w obrębie miokardium nie wiąże się jedynie z jego niedokrwieniem. W przypadku mięśnia sercowego określenie „anafilaksja narządowo swoista” oznacza także zaburzenia rytmu i kurczliwości, które pojawiają się po ekspozycji na alergen.*

*W artykule przedstawiono również aspekty terapeutyczne immunoterapii u pacjentów z dużym ryzykiem sercowo-naczyniowym i zwrócono uwagę na możliwość odmiennego leczenia chorych z wywiadem alergicznym, które zakłada nie tylko odczulanie, ale także długofalową opiekę ambulatoryjną. (Folia Cardiologica Excerpta 2008; 3: 449–455)*

**Słowa kluczowe: alergiczny zawał serca, wstrząs anafilaktyczny, immunoterapia**

**Adres do korespondencji:** Prof. UMK, dr hab. med. Władysław Sinkiewicz, Oddział Kardiologii z Zakładem Diagnostyki Kardiologicznej, Szpital Uniwersytecki nr 2 im. Dr. J. Biziela w Bydgoszczy, ul. Ujejskiego 75, 85–168 Bydgoszcz, tel./faks +48 52 366 55 653, e-mail: wsinkiewicz@cm.umk.pl

Tłumaczenie: Dr med. Monika Klimkowska

## Wstęp

Występowanie objawów niedokrwienia mięśnia sercowego w następstwie reakcji alergicznych określa się w piśmiennictwie mianem zespołu Kounisa lub alergicznej dławicy piersiowej/alergicznego zawału serca [1]. W 1998 roku Braunwald [2] zauważył, że dławica związana ze skurczem naczyń wieńcowych może być spowodowana występowaniem „reakcji alergicznych, w których udział biorą mediatory, takie jak histamina lub leukotrieny, działające bezpośrednio na mięśniówkę gładką ścian naczyń wieńcowych”. Od doniesienia Kounisa dotyczącego skurczu tętnic wieńcowych pod wpływem histaminy w przebiegu reakcji alergicznych upłynęło prawie 15 lat, jednak w piśmiennictwie istnieją tylko pojedyncze dobrze udokumentowane opisy niedokrwienia mięśnia sercowego na tym tle [3, 4].

Reakcje alergiczne w następstwie użądlenia przez owady z rzędu błonkoskrzydłych (*Hymenoptera*) objawiają się przede wszystkim na trzy sposoby: jako nadmiernie nasilony odczyn miejscowy, reakcja ogólnoustrojowa oraz reakcja opóźniona. Zjawiska te mogą zachodzić nawet w następstwie kontaktu ze znikomą ilością jadu. Po użądleniu przez wiele owadów naraz (dziesiątki lub setki użądleń) można zaobserwować objawy toksyczne wywołane bezpośrednim działaniem cytotoksycznym składników jadu (np. melityny, apaminy) [5].

Reakcja anafilaktyczna może się rozwinąć po użądleniu w jakąkolwiek okolicę ciała, jednak miejscami najbardziej podatnymi są głowa, szyja i gardło. W przypadku niedokrwienia mięśnia sercowego po kilkudziesięciu minutach pojawia się dławicowy ból w klatce piersiowej [6]. Niedokrwienie mięśnia sercowego w przebiegu reakcji anafilaktycznej może być wynikiem zaburzeń w układzie sercowo-naczyniowym (spadek ciśnienia perfuzji w naczyniach wieńcowych). Pod względem patofizjologicznym nie różni się ono od zjawisk zachodzących we wstrząsie, niezależnie od jego etiologii [3, 7]. Reakcje alergiczne mogą jednak wywoływać niedokrwienie mięśnia sercowego w następstwie skurczu naczyń wieńcowych. Tę postać niedokrwienia określa się mianem dławicy alergicznej (zespołu Kounisa). Oprócz typowego bólu stenokardialnego najczęstszymi jej objawami są: duszność, kołatanie serca, znaczne osłabienie, nudności, wymioty, omdlenie, pokrzywka, świąd, obfite pocenie, zblednięcie, spadek ciśnienia tętniczego i niekiedy bradykardia.

## Ostre zespoły wieńcowe na podłożu alergicznym

Wyróżnia się dwa typy zespołu Kounisa: typ I, który występuje u pacjentów bez zmian angiograficznych w naczyniach wieńcowych oraz typ II, w którym stwierdza się obecność zmian miażdżycowych. W obu przypadkach dochodzi do skurczu naczyń wieńcowych, jednak w typie I wyłączną przyczyną niedokrwienia i prawdopodobnym mechanizmem wywołującym skurcz naczyń są zaburzenia czynnościowe ich śródbłonna [8]. Substancje uwolnione w przebiegu reakcji alergicznej, w tym histamina, powodują skurcz naczyń, w przypadku naczyń niezmięzionych dochodzi do ich poszerzenia [9].

Zwykle od ekspozycji na antygen do wystąpienia bólu dławicowego upływa przynajmniej 30 minut [3, 8], chociaż okres połowicznego rozpadu histaminy w krwiobiegu wynosi około 8 minut. Wydaje się więc, że patomechanizm zawału serca jest bardziej złożony i nie można stwierdzić, że niedokrwienie jest spowodowane wyłącznie skurczem naczyń pod wpływem histaminy [8]. W typie II zespołu Kounisa skurcz ścian naczynia powoduje pęknięcie blaszki miażdżycowej, najczęściej na jej brzegu. Dodatkowym czynnikiem predysponującym do pęknięcia blaszki miażdżycowej jest działanie enzymów proteolitycznych, na przykład chymazy i tryptazy, które są uwalniane z komórek tucznych i powodują rozkład kolagenu otaczającego lipidowy rdzeń blaszki. W następstwie uszkodzenia blaszki uwalniany jest materiał trombogenny, wywołujący proces krzepnięcia. Naczynie wieńcowe ulega wtedy zamknięciu w mechanizmie typowym dla klasycznego ostrego zespołu wieńcowego. Ponadto, ekspozycja na alergen oraz obecność serotoniny, adrenaliny, bradykininy, leukotrienów i tromboksanu nasilają agregację płytek [4].

Uwzględniając znikomą liczbę opisów przypadków zawału serca o udowodnionej etiologii alergicznej, trudno jest ustalić względną częstość występowania obu typów zespołu Kounisa. W jednym z ośrodków intensywnej opieki kardiologicznej w okresie 2 lat leczono 8 pacjentów z objawami ostrych zespołów wieńcowych, którzy zostali użądleni przez owady z rzędu błonkoskrzydłych w ciągu poprzedzających 48 godzin. U wszystkich chorych, u których wykonano koronarografię, stwierdzono obecność przynajmniej jednego zwężenia powyżej 70% w naczyniu wieńcowym (typ II zespołu

**Tabela 1.** Zespół Kounisa — możliwe czynniki etiologiczne [8, 13, 15, 16]

Schorzenia	Leki	Jady i toksyny
Obrzęk angioneurotyczny	Antybiotyki	Jad żmii
Astma oskrzelowa	Bupropion	Jad osy
Anafilaksja wywołana wysiłkiem	Środki kontrastujące	Jad pszczoły
Alergia pokarmowa	Glikokortykosteroidy	
Anafilaksja idiopatyczna	Dekstran	
Choroba posurowicza	Heparyna	
Pokrzywka	Dożylnie leki przeciwzapalne NSAID Protamina Środki do odkażania skóry Streptokinaza	

NSAID (*non-steroidal antiinflammatory drugs*) — niesteroidowe leki przeciwzapalne

Kounisa) [10]. Opierając się na powyższych danych, można założyć, że ten typ schorzenia występuje częściej. Autorzy sądzą, że pacjenci z atopią, u których łatwiej i częściej dochodzi do degranulacji komórek tucznych, są bardziej narażeni na destabilizację blaszek miażdżycowych w przebiegu reakcji alergicznych niż chorzy bez atopii [10].

### **Mechanizmy rozwoju zespołów wieńcowych na tle alergicznym**

Dotychczas opisano występowanie ostrych incydentów wieńcowych w przebiegu reakcji alergicznych w następstwie ekspozycji na jad owadów błonkoskrzydłych [11], alergeny pokarmowe (np. skorupiaki) [8, 12] lub leki dożylnie [11] czy nawet doustne [13]. Po użądleniu przez owady obserwowano nawet ostre incydenty neurologiczne związane z zaburzeniem czynności naczyń krwionośnych [14]. Można założyć, że opisane wcześniej zjawiska (skurcz naczyń i/lub uszkodzenie znajdującej się w nim blaszki miażdżycowej) mogą także mieć miejsce w krążeniu mózgowym. Zespół Kounisa może wystąpić w związku z działaniem wielu czynników i występowaniem różnych schorzeń (tab. 1).

Tylko w kilku przypadkach niedokrwienia mięśnia sercowego udowodniono obecność związku przyczynowego z użądleniem przez owady błonkoskrzydłe. Stanowi to niewielki odsetek wszystkich reakcji alergicznych zachodzących rzeczywiście w układzie sercowo-naczyniowym. Możliwe, że skurcz naczyń wieńcowych w czasie koronarografii ma także podłoże alergiczne: w takim przypadku zjawisko to stanowiłoby postać reakcji alergicznej narządowo ograniczonej. Niedoścignione są także

liczby nagłych zgonów w następstwie reakcji alergicznych. Dane statystyczne z Wielkiej Brytanii wskazują, że średnio tylko 4 zgony rocznie są wywołane użądleniem przez błonkoskrzydłe. Sugeruje się jednak, że większość nagłych zgonów w następstwie użądlenia pozostaje niezdiagnozowana [17]. Stały wzrost częstości występowania chorób atopowych wskazywałby, że należy się spodziewać zwiększonej liczby schorzeń kardiologicznych na tle alergicznym.

Kluczowe znaczenie dla narządowo swoistej reakcji alergicznej ma obecność w sercu komórek tucznych. Znajdują się one pomiędzy włóknami mięśniówki serca, w błonie wewnętrznej ściany tętnic i wokół naczyń wieńcowych [18–20]. Ich obecność stwierdza się w sercach osób zdrowych, przy czym szczególnie dużo jest ich w błonie wewnętrznej i przydancie naczyń, w których występują zmiany miażdżycowe, przede wszystkim na brzegach blaszek. Komórki tuczne znajdujące się w sercu cechują się szczególnym profilem immunohistochemicznym, odróżniającym je od komórek tucznych w innych narządach. Aktywacja komórek tucznych nagromadzonych wokół zmian miażdżycowych jest jednym z najważniejszych zjawisk prowadzących do destabilizacji blaszek. U osób z ostrym zawałem serca o etiologii niealergiczej w miejscu pęknięcia blaszki stwierdzano około 200-krotnie więcej komórek tucznych niż w otaczających fragmentach ściany naczyń, nieobjętych zmianami miażdżycowymi [8, 19, 21]. Większość komórek tucznych obecnych w naczyniach wieńcowych, zwłaszcza na obrzeżu blaszek miażdżycowych, zawiera zarówno tryptazę, jak i chymazę [22]. Komórki tuczne mogą ulec aktywacji pod wpływem limfocytów T i makrofagów [23]. Klasycznym przykładem stymulacji

komórek tucznych jest zjawisko ich aktywacji pod wpływem immunoglobulin klasy IgE. W przypadku degranulacji komórek tucznych po ich kontakcie z IgE swoisty antygen reaguje z jedną lub wieloma cząsteczkami IgE opłaszczonymi na powierzchni komórek tucznych za pośrednictwem receptora o dużym powinowactwie (FcεRI).

W przebiegu reakcji anafilaktycznej dochodzi do aktywacji układu dopełniacza pod wpływem anafilatoksyn. Swoiste dla nich receptory znajdują się na powierzchni komórek tucznych obecnych w sercu [24]. Ostatecznym zjawiskiem w tym procesie jest degranulacja komórek tucznych, w następstwie której uwalniane są histamina, tryptaza i chymaza oraz rozpoczyna się synteza prostaglandyn i leukotrienów. Stwierdzono podwyższone stężenie histaminy w obrębie ścian tętnic, w których znajdują się zmiany miażdżycowe [25]. Podobnie, liczba komórek tucznych w przydanie naczyń zwiększa się proporcjonalnie z rozległością zmian miażdżycowych. W blaszkach miażdżycowych odpowiedzialnych za ostry zespół wieńcowy liczba komórek tucznych jest większa niż w zorganizowanych zmianach zakrzepowych [26]. Pobudzone mastocyty uwalniają peptydazy, które następnie aktywują metaloproteiny (MMP: MMP-1, MMP-3 i MMP-9). Te ostatnie powodują rozkład tkanki łącznej, która pokrywa blaszki miażdżycowe. Blaszkki stają się więc mniej stabilne, a zatem podatne na pęknięcia. Jeżeli dojdzie do rozerwania czapeczki włóknistej pokrywającej rdzeń lipidowy blaszki miażdżycowej, rozwija się ostry zespół wieńcowy. Ponadto, prostaglandyna D2, leukotrieny i angiotensyna II, które zostały zsyntezowane pod wpływem działania chymazy, powodują skurcz naczyń wieńcowych [27]. Może to powodować pęknięcie niestabilnej blaszki miażdżycowej, a w konsekwencji zamknięcie naczynia. Kolejnym czynnikiem odgrywającym istotną rolę w procesach miażdżycowych jest czynnik martwicy nowotworu  $\alpha$  (TNF $\alpha$ , *tumor necrosis factor  $\alpha$* ), cytokina o silnym działaniu prozapalnym. Jej uwolnienie z komórek tucznych wywołuje proces zapalny i destabilizuje blaszki miażdżycowe [28].

Wykazano, że aktywowane komórki tuczne znajdują się głównie wokół szczelin pęknięcia blaszek miażdżycowych. Jeżeli można udowodnić znaczenie komórek tucznych w destabilizacji blaszek miażdżycowych, również w przypadkach ostrych zespołów wieńcowych bez etiologii alergicznej, zapewne istnieje wspólna dla tych zespołów ścieżka końcowa. Dobrze poznane mechanizmy destabilizacji blaszek miażdżycowych (utlenianie LDL lub zjawiska alergiczne) także mogą stymulować rozwój procesu zapalnego [19, 21, 29–32]. Pęknięcie blaszki

miażdżycowej i powstanie skrzepliny, a następnie zamknięcie światła naczynia jest ostatnim etapem dowolnego mechanizmu wywołującego odczyn zapalny i destabilizującego blaszkę miażdżycową, niezależnie od rodzaju czynnika, który wywołał zapalenie.

Gdyby udało się dowieść prawdziwości powyższych hipotez, możliwość wspólnego mechanizmu prowadzącego do destabilizacji blaszek może poszerzyć zakres metod terapeutycznych stosowanych w profilaktyce ostrych zespołów wieńcowych. W tym kontekście stosowanie leków hamujących degranulację komórek tucznych mogłoby się stać kolejną metodą prowadzącą do stabilizacji blaszek miażdżycowych. Przeprowadzono już pierwsze eksperymenty dotyczące zapobiegania ostrym zespołom wieńcowym za pomocą leków podawanych zwykle chorym na astmę. Jeżeli aktywacja komórek tucznych okaże się uniwersalnym zjawiskiem prowadzącym do destabilizacji blaszek miażdżycowych, można się spodziewać skutecznego działania leków stabilizujących błony komórkowe mastocytów w zapobieganiu rozwojowi ostrych zespołów wieńcowych [15].

### Typ I zespołu Kounisa i dławica Prinzmetala

Istnieje wiele podobieństw między zespołem Kounisa i dławicą Prinzmetala. W obu przypadkach kluczowym zjawiskiem powodującym niedokrwienie mięśnia sercowego jest skurcz naczyń, który często następuje w obrębie naczyń niezmiennych w obrazie angiograficznym. Ultrasonografia wewnątrznaczyniowa w części przypadków ujawnia jednak obecność minimalnych zmian miażdżycowych [33]. W dławicy Prinzmetala skurcz naczyń wywołują czynniki podobne jak w przypadku procesów alergicznych, w tym katecholaminy, tromboksan A2, serotonina, endotelina, wazopresyna [34] i histamina [35]. U chorych na dławicę Prinzmetala stwierdzono we krwi z zatoki wieńcowej podwyższone stężenia histaminy [15, 19, 35]. Cuculo i wsp. [27] obserwowali kilkukrotne wzrosty stężenia tryptazy w surowicy o przejściowym charakterze. Wskazuje to, że komórki tuczne w niestabilnej dławicy ulegają aktywacji, chociaż czynnik ją wywołujący jest nieznan.

Substancje wskazujące na stan aktywacji komórek tucznych są obecne w układzie sercowo-naczyniowym u chorych z incydentami ostrego niedokrwienia mięśnia sercowego, niezależnie od tego, czy było ono wywołane reakcją alergiczną, czy nie [8]. U części chorych na dławicę Prinzmetala, u których obraz angiograficzny jest prawidłowy, po dożylnym podaniu histaminy (w dawce 0,5–1  $\mu\text{g}/\text{kg}$  mc./min)



występował typowy ból wieńcowy oraz uniesienie odcinka ST [36]. Obserwacja ta nie tylko ma wartość poznawczą w diagnostyce dławicy Prinzmetal, ale, co chyba ważniejsze, dowodzi, że podawanie leków powodujących wyrzut histaminy (np. opioidów i środków rozkurczowych) może wywołać u podatnych pacjentów skurcz naczyń wieńcowych [36]. W badaniach *in vitro* wykazano, że ludzkie tętnice wieńcowe ze zmianami miażdżycowymi są bardziej podatne na skurcz pod wpływem katecholamin, 5-hydroksytryptaminy i histaminy niż naczynia niezmięcone miażdżycowo. Największe różnice obserwowano w przypadku histaminy, która kurczy zmienne naczynia prawie 1000 razy silniej niż zdrowe naczynia. Ponadto, odcinki tętnic wieńcowych objęte zmianami miażdżycowymi zawierają prawie 2-krotnie więcej histaminy niż odcinki niezmięcone. Podobne różnice stężeń histaminy stwierdzono w badaniach pośmiertnych tętnic wieńcowych pacjentów z chorobą niedokrwienną serca i osób, które zmarły z innych przyczyn. Różnic tych nie zaobserwowano natomiast w przypadku 5-hydroksytryptaminy lub katecholamin. U pacjentów z rozwiniętą chorobą wieńcową liczba komórek tłuszczowych w przydatance naczyń jest proporcjonalna do zaawansowania zmian miażdżycowych. Zwiększona zawartość histaminy i liczba komórek tłuszczowych w ścianach zmienionych tętnic wieńcowych świadczą o tym, że mediator ten może być uwalniany w dużych ilościach pod wpływem różnych bodźców. Może to powodować silny skurcz tętnic, zmniejszenie w nich przepływu krwi i wywołać zaburzenia rytmu [37].

Opisywano próby hamowania działania mediatorów zapalnych za pomocą ich antagonistów, inhibitorów syntezy tych mediatorów lub blokerów receptorów dla tych mediatorów. W ostatnio opublikowanym doniesieniu Leung i wsp. [38] stosowali ludzkie przeciwciała monoklonalne IgG1 anti-IgE w celu zasłonięcia miejsc na powierzchni komórek tłuszczowych, w których dochodzi do wiązania z IgE, co miało zapobiec degranulacji mastocytów. Zaproponowano także, że u pacjentów ze schorzeniami atopowymi leczenie przeciwciałami anti-IL-4R $\alpha$  może hamować rozwój ostrych epizodów alergicznych [39]. Wszystkie powyższe związki stabilizujące i chroniące błony komórkowe mastocytów mogą także zapobiegać występowaniu ostrych epizodów zakrzepowych [7].

### **Obraz kliniczny niedokrwienia mięśnia sercowego o etiologii alergicznej**

Reakcje alergiczne w obrębie mięśnia sercowego nie są ograniczone jedynie do niedokrwienia.

Określenie „anafilaksja narządowo swoista” w odniesieniu do serca obejmuje także zaburzenia rytmu i kurczliwości, występujące po ekspozycji na alergeny.

Na początku sądzono, że zjawiska zachodzące w sercu są jedynie następstwem zmian ogólnoustrojowych, a więc spadku ciśnienia tętniczego, wzrostu oporu w drogach oddechowych oraz zaburzeń wentylacji. Zjawiska podobne do tych, które zachodzą w sercu *in vivo*, obserwowano także w wyizolowanych narządach (*in vitro*) świnek morskich w odpowiedzi na kontakt z alergenami po wcześniejszej biernej alergizacji [40, 41]. W ramach eksperymentów *in vitro* podanie antygeny do krążenia wieńcowego powoduje wyrzut histaminy. Podobne zjawiska zachodzą po podaniu antygeny *in vivo* drogą pozajelitową. Ekspozycja na antygen powoduje przejściowy znaczny spadek kurczliwości i zaburzenia rytmu w postaci tachykardii zatokowej, bloków przedsionkowo-komorowych, częstoskurczu komorowego lub rytmu idiowentrikularnego. Nasilenie tych reakcji jest proporcjonalne do stężenia histaminy, chociaż zależność ta nie ma charakteru liniowego. Wskazuje to na współdziałanie innych czynników w rozwoju opisanych zaburzeń [41]. W przypadku reakcji anafilaktycznej w obrazie EKG można stwierdzić zaburzenia rytmu oraz spłaszczenie lub odwrócenie załamek T i przemieszczenie odcinka ST (obniżenie lub uniesienie) [42]. Stymulacja automatyzmu ektopowego lub węzła zatokowo-przedsionkowego zależy od receptora H<sub>2</sub>, natomiast zaburzenia przewodzenia wiążą się z aktywacją receptora H<sub>1</sub> [41].

### **Problemy terapeutyczne związane z immunoterapią**

Swoista immunoterapia u chorych z zagrażającymi życiu reakcjami alergicznymi w wywiadzie wiąże się z ryzykiem wystąpienia działań niepożądanych. Zagrożenie jest szczególnie duże podczas podawania większych stężeń alergenów oraz podczas odczulania na jad owadów błonkoskrzydłych. Możliwość wystąpienia reakcji ogólnoustrojowych w czasie immunoterapii określa się na około 10% [17]. Mimo obaw związanych z działaniami niepożądanymi swoistej immunoterapii, przeważa opinia, że odczulanie jest jedyną metodą leczenia, która istotnie zmniejsza ryzyko występowania zagrażających życiu reakcji alergicznych w przypadku kolejnego użądlenia [6]. Nie ma dotychczas danych z badań klinicznych z grupami kontrolnymi, w ramach których analizowano by znaczenie swoistej immunoterapii u osób po przebytych zawałach serca na tle alergicznym.

Kolejne, niekontrolowane ekspozycje na alergen po zawale mogą się wiązać z ryzykiem kolejnego zawału. Czy wiemy wystarczająco dużo, aby kwalifikować pacjentów po zawale serca na tle alergicznym do immunoterapii swoistej? Niekiedy istotne zaburzenia czynności skurczowej lewej komory mogą być następstwem ostrych epizodów wieńcowych. Zaawansowana choroba wieńcowa jest powszechnie uznawanym przeciwwskazaniem do immunoterapii. W przypadku uszkodzenia czynnościowego lewej komory u pacjentów po epizodzie alergicznym kolejny taki wypadek może prowadzić do zgonu. Szacowane ryzyko poważnych reakcji ogólnoustrojowych w przypadku drugiego użądlenia wynosi 50%. Biorąc pod uwagę względne przeciwwskazania, autorzy próbowali zastosować swoistą immunoterapię u pacjenta z upośledzeniem czynności skurczowej lewej komory po zawale i nie odnotowali żadnych działań niepożądanych ze strony układu sercowo-naczyniowego [43]. Nasilone reakcje miejscowe nie oznaczają konieczności objawów ogólnoustrojowych, więc nie stanowią przeciwwskazania do odczulania.

Według obecnie obowiązujących zaleceń, częstość odczynów miejscowych podczas immunoterapii, które występują u nawet 25% odczulanych pacjentów, nie wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych zjawisk ogólnoustrojowych, a więc nie jest wskazaniem do zmiany schematu dawkowania [37, 44]. W przypadku różnych postaci choroby niedokrwiennej serca (szczególnie po zawale) standardowym postępowaniem jest podawanie beta-adrenolityków i inhibitorów konwertazy angiotensyny (ACEI, *angiotensin converting enzyme inhibitors*). Niestety, stosowanie tych leków wiąże się ze zwiększonym ryzykiem poważnych reakcji anafilaktycznych, które niezwykle trudno leczyć [45–48]. Podobne działania niepożądane mogą wystąpić po ekspozycji na alergen (np. po użądleniu przez owady błonkoskrzydłe). O ile to możliwe, w przypadku pacjentów z objawami alergicznymi należy rozważyć zmianę schematu leczenia (np. na blokery receptora angiotensyny typu II zamiast ACEI) podczas odczulania, a następnie w trakcie leczenia ambulatoryjnego [49].

### Oświadczenie

Autorzy oświadczają, że nie istnieje żaden konflikt interesów dotyczący niniejszej pracy.

### Piśmiennictwo

1. Kounis N.G., Zavras G.M. Histamine-induced coronary artery spasm: The concept of allergic angina. *Br. J. Clin. Pract.* 1991; 45: 121–128.
2. Braunwald E. Unstable angina. An etiologic approach to management. *Circulation* 1998; 98: 2219–2222.
3. Lombardi A., Vandelli R., Cere E., Di Pasquale G. Silent acute myocardial infarction following a wasp sting. *Ital. Heart J.* 2003; 4: 638–641.
4. Hamilos M.I., Kochiadakis G.E., Skolidis E.I., Igoumenidis N.E., Zaharaki A., Vardas P.E. Acute myocardial infarction in a patient with normal coronary arteries after an allergic reaction. *Hellenic J. Cardiol.* 2005; 46: 79–82.
5. Nittner-Marszalska M., Małolepszy J., Młynarczewski A., Niedziolka A. Toxic reaction induced by *Hymenoptera* stings. *Pol. Arch. Med. Wewn.* 1998; 100: 252–256.
6. Quercia O., Foschi F.G., Marsigli L., Rafanelli S., Stefanini G.F. Immunotherapy despite anaphylaxis-induced myocardial infarction. *Allergy* 2001; 56: 89–90.
7. Kounis N.G. Kounis syndrome (allergic angina and allergic myocardial infarction): A natural paradigm? *Int. J. Cardiol.* 2006; 110: 7–14.
8. Zavras G.M., Papadaki P.J., Kokkinis C.E., Kalokairinov K., Kouni S.N., Batsolaki M. Kounis syndrome secondary to allergic reaction following shellfish ingestion. *Int. J. Clin. Pract.* 2003; 57: 622–624.
9. Maseri A. Coronary vasoconstriction: Visible and invisible. *N. Engl. J. Med.* 1991; 325: 1579–1580.
10. Nikolaidis L.A., Kounis N.G., Gradman A.H. Allergic angina and allergic myocardial infarction: a new twist on an old syndrome. *Can. J. Cardiol.* 2002; 18: 508–511.
11. Ellis A.K., Day J.H. Clinical reactivity to insect stings. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 5: 349–354.
12. Lopez-Minguez J.R., Gonzalez Fernandez R., Millan Nunez V., Merchan Herrera. A., Altozano Gomez J.C., Garcia-Andoain J.M. Acute myocardial infarction secondary to anaphylactic reaction following shellfish ingestion. The need for rescue coronary angioplasty. *Rev. Esp. Cardiol.* 2000; 53: 1663–1666.
13. Weber S., Genevray B., Pasquier G., Chapsal J., Bonnin A., Degeorges M. Severe coronary spasm during drug-induced immediate hypersensitivity reaction. *Lancet* 1982; 2: 821.
14. Crawley F., Schon F., Brown M.M. Cerebral infarction: A rare complication of wasp sting. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1999; 66: 550–551.
15. Kounis N.G., Grapsas N.D., Goudevenos J.A. Unstable angina, allergic angina, and allergic myocardial infarction. *Circulation* 1999; 100: e156.
16. Szczeklik A., Nizankowski R., Mruk J. Myocardial infarction in status asthmaticus. *Lancet* 1977; 1: 658–659.
17. Ewan P.W. Venom allergy. *BMJ* 1998; 316: 1365–1368.
18. Atkinson J.B., Harlan C.W., Harlan G.C., Virmani R. The association of mast cells and atherosclerosis: A morphologic study of early atherosclerotic lesions in young people. *Hum. Pathol.* 1994; 25: 154–159.
19. Kovanen P.T., Kaartinen M., Paavonen T. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1084–1088.

20. Laine P., Kaartinen M., Penttilä A., Panula P., Paavonen T., Kovanen P.T. Association between myocardial infarction and the mast cells in the adventitia of the infarct-related coronary artery. *Circulation* 1999; 99: 361–369.
21. Constantinides P. Infiltrates of activated mast cells at the site of coronary atheromatous erosion or rupture in myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92: 1083.
22. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P.T. Mast cells of two types differing in neutral protease composition in the human aortic intima. Demonstration of tryptase- and tryptase/chymase-containing mast cells in normal intimas, fatty streaks, and the shoulder region of atheromas. *Arterioscler. Thromb.* 1994; 14: 966–972.
23. Report from XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology, Madrid. *Int. Rev. Allergol. Clin. Immunol.* 1996; 2: 1–9.
24. Metzler B., Xu Q. The role of mast cells in atherosclerosis. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 114: 10–14.
25. Kalsner S., Richards R. Coronary arteries of cardiac patients are hyperreactive and contain stores of amines: A mechanism for coronary spasm. *Science* 1984; 223: 1435–1437.
26. Pomerance A. Peri-arterial mast cells in coronary atheroma and thrombosis. *J. Pathol. Bacteriol.* 1958; 76: 55–70.
27. Cuculo A., Summaria F., Schiavino D., Liuzzo G., Meo A., Patriarca G. Tryptase levels are elevated during spontaneous ischemic episodes in unstable angina but not after the ergonovine test in variant angina. *Cardiologia* 1998; 43: 189–193.
28. Kaartinen M., Penttilä A., Kovanen P.T. Mast cells in rupture-prone areas of human coronary atheromas produce and store TNF-alpha. *Circulation* 1996; 94: 2787–2792.
29. Kaartinen M., van der Wal A.C., van der Loos C.M., Piek J.J., Koch K.T., Becker A.E. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1998; 32: 606–612.
30. Kounis N.G., Zavras G.M. Allergic angina and allergic myocardial infarction. *Circulation* 1996; 94: 1789.
31. Marone G., de Crescenzo G., Florio G., Granata F., Dente V., Genovese A. Immunological modulation of human cardiac mast cells. *Neurochem. Res.* 1999; 24: 1195–1202.
32. Marone G., de Crescenzo G., Marino J., Patella M.A., Genovese A. The role of human heart mast cell in systemic and cardiac anaphylaxis. XVI European Congress of Allergology and Clinical Immunology, ECACI'95. 1995: 459–462.
33. Yamagishi M., Miyatake K., Tamai J., Nakatani S., Koyama J., Nissen S.E. Intravascular ultrasound detection of atherosclerosis at the site of focal vasospasm in angiographically normal or minimally narrowed coronary segments. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1994; 23: 352–357.
34. Mayer S., Hillis L.D. Prinzmetal's variant angina. *Clin. Cardiol.* 1998; 21: 243–246.
35. Sakata Y., Komamura K., Hirayama A., Nanto S., Kitakaze M., Hori M. Elevation of the plasma histamine concentration in the coronary circulation in patients with variant angina. *Am. J. Cardiol.* 1996; 77: 1121–1126.
36. Ginsburg R., Bristow M.R., Kantrowitz N., Baim D.S., Harrison D.C. Histamine provocation of clinical coronary artery spasm: Implications concerning pathogenesis of variant angina pectoris. *Am. Heart J.* 1981; 102: 819–822.
37. Nelson B.L., Dupont L.A., Reid M.J. Prospective survey of local and systemic reactions to immunotherapy with pollen extracts. *Ann. Allergy* 1986; 56: 331–334.
38. Leung D.Y.M., Sampson H.A., Ynginger J.W. i wsp. Effect of anti-IgE therapy in patients with peanut allergy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 986–993.
39. Finkelman F.D., Rothenberg M.C., Brandt E.B., Morris S.C., Strait R.T. Molecular mechanisms of anaphylaxis: Lessons from studies with murine models. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 449–457.
40. Capurro N., Levi R. The heart as a target organ in systemic allergic reactions: comparison of cardiac anaphylaxis *in vivo* and *in vitro*. *Circ. Res.* 1975; 36: 520–528.
41. Levi R., Zavec Z.J.H., Ovary Z. IgE-mediated cardiac hypersensitivity reactions. An experimental model. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 1978; 57: 529–534.
42. Booth B.H., Patterson R. Electrocardiographic changes during human anaphylaxis. *JAMA* 1970; 211: 627–631.
43. Sobański P., Sinkiewicz W., Malyszka P., Bartuzi Z. Myocardial infarction after a wasp sting. Cardiologic aspects of specific immunotherapy after allergic infarction. *Alergia Astma Immunol.* 2006; 11: 218–222.
44. Tankersley M.S., Butler K.K., Butler W.K., Goetz D.W. Local reactions during allergen immunotherapy do not require dose adjustment. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2000; 106: 840–843.
45. Kaplan A.P., Anderson J.A., Valentine M.D., Lockey R.F., Pierson W.E., Zweiman B. Beta-adrenergic blockers, immunotherapy, and skin testing. *American Academy of Allergy and Immunology. J. Allergy Clin. Immunol.* 1989; 84: 129–130.
46. Müller U.R., Haerberli G. Use of beta-blockers during immunotherapy for Hymenoptera venom allergy. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005; 115: 606–610.
47. Stumpf J.L., Shehab N., Patel A.C. Safety of angiotensin-converting enzyme inhibitors in patients with insect venom allergies. *Ann. Pharmacother.* 2006; 40: 699–703.
48. Tunon-de-Lara J.M., Villanueva P., Marcos M., Taytard A. ACE inhibitors and anaphylactoid reactions during venom immunotherapy. *Lancet* 1992; 340: 908.
49. Malde B., Regalado J., Greenberger P.A. Investigation of angioedema associated with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007; 98: 57–63.