

บทที่ 10.6

Anaphylaxis

สนับสนุนการเผยแพร่ความรู้โดย

 <p>บริษัท เบอร์ลี ยุคเกอร์ จำกัด (มหาชน) ผู้แทนจำหน่าย ศูนย์ฝึกอบรมชีวิต ยี่ห้อ Laerdal โทรศัพท์ 02-367-1255, 367-1275, โทรสาร 02-367-1262</p>	 <p>บริษัท เซนต์ เมดิคอล กรุ๊ป จำกัด ผู้แทนจำหน่าย Defibrillator ยี่ห้อ ZOLL www.saintmedical.com see-thruCPR</p>
--	--

10.6.1 บทนำ

Anaphylaxis เป็นปฏิกิริยาการแพ้อย่างรุนแรงที่กระทบระบบของร่างกายหลายระบบรวมทั้ง ผิวหนัง ทางเดินลมหายใจ ระบบหลอดเลือด และระบบทางเดินอาหาร ในรายที่เป็นมากอาจเกิดภาวะทางเดินลมหายใจอุดกั้นอย่างสิ้นเชิงจนหายใจไม่ได้ เกิด cardiovascular collapse และเสียชีวิต ศัพท์คำว่า *classic anaphylaxis* หมายถึงปฏิกิริยาแพ้ที่เป็นผลจากการทำงานของ immunoglobulin ชนิด IgE และ IgG โดยมีการกระตุ้น (sensitization) โดยตัวต้นเหตุการแพ้ (allergen) ก่อนหน้านั้นมาแล้ว ทำให้มีการผลิต antigen-specific immunoglobulin เติบโตไว้ เมื่อได้รับหรือสัมผัสตัวต้นเหตุการแพ้ก็กระตุ้นให้เกิด anaphylactic reaction อย่างไรก็ตาม มีบ่อยเหมือนกันที่เกิด anaphylactic reactions ขึ้นโดยที่ไม่มีหลักฐานว่ามีการได้รับหรือสัมผัสตัวต้นเหตุการแพ้มาก่อนเลย

Anaphylactoid หรือ *pseudoanaphylactic reactions* หมายถึงกลุ่มอาการทางคลินิกที่คล้ายกับ anaphylaxis แต่ไม่ได้เกิดจากระบบภูมิคุ้มกันของร่างกาย อย่างไรก็ตาม ภาวะทั้งสองอย่างนี้ใช้วิธีการรักษาคล้ายๆกัน

10.6.2 พยาธิสรีระวิทยา

เมื่อสารต้นเหตุจับกับ antigen-specific IgE แล้ว จะมีการดึงเอา basophils และ mast cells ซึ่งถูกกระตุ้นให้สร้างไว้ก่อนหน้านั้นออกมา เซลล์เหล่านี้จะปล่อยสาร mediators ซึ่งรวมถึง histamines, leukotrienes, prostaglandins, thromboxanes, และ bradykinins. สารเหล่านี้เมื่อปล่อยออกมาทั้งในระดับเฉพาะแห่งและทั่วร่างกายแล้วจะทำให้ mucous membrane หลัง secretion ออกมา ทำให้ capillary permeability เพิ่มขึ้นมีการรั่วซึมมากขึ้น และทำให้กล้ามเนื้อเรียบของหลอดเลือดและหลอดลมคลายตัว

สาเหตุ

ตัว antigen ใดก็ตามที่กระตุ้น IgE ได้ก็ทำให้เกิด anaphylaxis ได้ ซึ่งอาจรวมเป็นหมวดหมู่เช่น ยา ลากเท็กซ์ แมลงต่อย อาหาร เป็นต้น อย่างไรก็ตามมีอยู่ประมาณ 5% ของผู้ป่วยที่ไม่สามารถระบุตัว antigen ได้

ยา ยาปฏิชีวนะ (โดยเฉพาะอย่างยิ่งเพนิซิลลินชนิดฉีดและ β -lactams ตัวอื่นๆ) แอสไพรินและยา nonsteroidal anti-inflammatory (NSAID) สารที่บรัสสิ เหล่านี้ล้วนเป็นยาที่ก่อให้เกิด anaphylaxis ระดับเสียชีวิตได้มากที่สุด

ลาเท็กซ์ การเกิด anaphylaxis จากสารลาเท็กซ์เช่นถุงมือยางแม้ว่าจะเป็นที่สนใจกันมากแต่ก็พบได้จริงน้อยมาก^{1,2} ในโครงการลงทะเบียนการตายจาก anaphylaxis ของอังกฤษซึ่งลงทะเบียนผู้ตายติดต่อกันมาสิบกว่าปีแล้วก็ไม่พบว่ามีการบันทึกการตายจากการแพ้สารลาเท็กซ์^{3,4}

แมลงต่อย การเสียชีวิตเพราะ anaphylaxis จากแมลงต่อยพบได้ในแมลงกลุ่ม hymenoptera (แมลงปีกเยื่อ) ซึ่งรวมถึงมด ผึ้ง ตัวต่อ และหมาว่า การเกิด anaphylaxis ถึงตายอาจพบได้ในคนที่มี IgE จากการต่อครั้งก่อนหน้านั้นแล้วมาถูกต่อยซ้ำอีก การเสียชีวิตมักเกิดขึ้นใน 10 – 15 นาที โดยการเกิด cardiovascular collapse เป็นกลไกการเสียชีวิตที่พบบ่อยที่สุด³⁻⁵

อาหาร ถั่วลิสง นัท อาหารทะเล และข้าวสาลี เป็นอาหารที่ก่อให้เกิด anaphylaxis ถึงระดับเสียชีวิตได้บ่อยที่สุด⁶ กลไกการเสียชีวิตมักเกิดจากหลอดลมเกร็งตัวและ asphyxia³⁻⁵

10.6.3 อาการและอาการแสดง

ให้คิดถึง anaphylaxis เมื่อมีการสนองตอบของระบบอวัยวะตั้งแต่สองระบบขึ้นไป (ผิวหนัง การหายใจ การไหลเวียนเลือด ระบบประสาท ระบบทางเดินอาหาร) บางครั้งอาจไม่มีอาการของการไหลเวียนเลือดและระบบการหายใจเลยก็ได้ ยิ่งระยะจากเริ่มได้รับ antigen ไปถึงระยะแสดงอาการสั้นเท่าใด ปฏิกริยายิ่งจะรุนแรงเท่านั้น อาการและอาการแสดงมักเป็นดังนี้

- อาจมีการบวมของทางเดินลมหายใจส่วนบน (กล่องเสียง) ส่วนล่าง (หอบหืด) หรือทั้งสองส่วน ทำให้เกิดการหายใจเข้ายากและมีเสียงดัง (stridor) และมีเสียงวี๊ดเวลาหายใจออก (wheezing) อาการคัดจมูกน้ำมูกไหลมักเป็นอาการเริ่มต้นของ respiratory involvement
- *Cardiovascular collapse* เป็นอาการที่พบบ่อยที่สุดในระยะก่อนและระหว่างหัวใจหยุดเต้น การขยายตัวของหลอดเลือดทำให้เกิด hypovolemia การเพิ่มขึ้นของ capillary permeability ยิ่งจะทำให้เสีย volume มากขึ้น ผู้ป่วยอาจกระวนกระวาย อาจมีหน้าแดงหรือหน้าซีดก็ได้ หากมีโรคหัวใจอยู่ก่อน หรือเกิด myocardial ischemia จากการฉีดยา epinephrine ก็อาจเกิดภาวะ myocardial dysfunction ร่วมด้วย³⁻⁵
- อาการและอาการแสดงของ anaphylaxis ทางระบบทางเดินอาหารรวมถึงอาการปวดท้อง อาเจียน และท้องเสีย

10.6.4 การวินิจฉัยแยกโรค

แม้ว่าจะมีโรคหลายโรคที่มีอาการและอาการแสดงแบบ anaphylaxis แต่ไม่ควรคิดถึงโรคอื่นก่อนที่จะได้วินิจฉัยว่าไม่ใช่ anaphylaxis แน่نونแล้วก่อน เพราะการพลาดไม่ได้วินิจฉัยและรักษา anaphylaxis ทันเวลาอาจเป็นเหตุให้เสียชีวิตได้^{7,8}

- การแพ้ปลาที่เนื้อเสียจากการแช่เย็นไม่ดีพอ (*Scombroid poisoning*) มักเกิดขึ้นใน 30 นาทีหลังกินปลาที่เสียเนื่องจากมีสารฮีสตามีนเกิดขึ้นในเนื้อปลา รวมถึงปลาทูนา ซาร์ดีน scombroid poisoning มักมีอาการผื่นแบบลมพิษ คลื่นไส้ อาเจียน ท้องเสีย ปวดศีรษะ อาการเหล่านี้รักษาได้ด้วย antihistamine.
- ผื่นแบบ angioedema ชนิดที่เกิดในครอบครัวเดียวกันเรียกว่า hereditary angioedema ซึ่งมีอาการไม่แตกต่างจาก

การเริ่มเกิด angioedema ในภาวะ anaphylaxis หรือภาวะแพ้ย่า อย่างไรก็ตามผื่นแบบลมพิษไม่เกิดในภาวะ hereditary angioedema ภาวะ angioedema รักษาด้วย C1 esterase inhibitor replacement concentrate ในกรณีที่ไม่ได้ อาจรักษาด้วย fresh frozen plasma

- *Angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors* อาจทำให้เกิด angioedema ที่พบมากที่สุดที่ทางเดินลมหายใจส่วนบน ปฏิกริยานี้ อาจเกิดในเวลาเป็นวันหรือเป็นหลายปีหลังเริ่มต้นการรักษาด้วยยา ACE inhibitor วิธีรักษาที่ดีที่สุดสำหรับ angioedema ชนิดนี้ยังไม่มี แต่การรีบจัดการทางเดินลมหายใจแบบ aggressive เสียแต่เนิ่นๆเป็นสิ่งสำคัญอย่างยิ่ง⁹
- โรคหอบหืดชนิดรุนแรงระดับทำให้เสียชีวิตได้ก็อาจทำให้เกิดภาวะหลอดลมเกร็งตัวและ stridor ได้ โดยทั่วไปโรคหอบหืดจะไม่มีอาการลมพิษหรือ angioedema ร่วมด้วย วิธีการรักษาโรคหอบหืดแตกต่างจากการรักษา anaphylaxis แม้ว่ากลไกการเกิด immunologic hypersensitivity อาจคล้ายๆกัน
- โรคจิตในกลุ่มกลัวเกินเหตุ (panic disorder) บางชนิดอาจทำให้เกิดอาการ stridor จากการที่สายเสียงถูกบีบให้หุบเข้าหากัน ในกรณีกลัวเกินเหตุนี้จะไม่มียาลมพิษ หรือ angioedema หรือ hypoxia หรือ hypotension ร่วมด้วย
- ภาวะ vasovagal reactions. ซึ่งร่างกายสนองตอบโดยระบบประสาทอัตโนมัติซีกพาราซิมพาเทติกเด่นขึ้นมา ก็มีอาการคล้าย anaphylaxis ได้ แต่จะไม่มียาลมพิษ angioedema หรือหลอดลมเกร็งตัวร่วมด้วย จึงใช้เป็นตัววินิจฉัยแยกโรคได้

10.6.5 การลงมือแทรกแซงเพื่อป้องกันหัวใจหยุดเต้น

การออกคำแนะนำเพื่อป้องกันหัวใจหยุดเต้นในกรณี anaphylaxis ทำได้ยากเพราะสาเหตุและอาการทางคลินิก และระบบร่างกายที่เกี่ยวข้องด้วยในแต่ละกรณีต่างกันมาก มีการวิจัยเปรียบเทียบวิธีการรักษาไว้น้อย อย่างไรก็ตาม ผู้ปฏิบัติการช่วยชีวิตพึงสังวรวาอาการของผู้ป่วยอาจเลวลงอย่างรวดเร็วและอาจมีความจำเป็นต้องเปิดทางเดินลมหายใจ ช่วยหายใจ และช่วยการไหลเวียนเลือดถ้าจำเป็น วิธีการต่อไปนี้เป็นวิธีที่ใช้กันอยู่กว้างขวาง แต่เป็นเพียงข้อสรุปมาจากการทำความเข้าใจกัน ไม่ได้สรุปมาจากหลักฐานวิทยาศาสตร์ ได้แก่

- ให้ออกซิเจน โดยใช้ flow rate สูง
- ฉีด epinephrine
 - การฉีด epinephrine เข้าทางใต้ผิวหนัง (subcutaneous) ได้ระดับในเลือดช้า และอาจยิ่งซ้ำเข้าไปอีกในภาวะช็อก^{10,11} จึงควรฉีดเข้ากล้ามเนื้อ (IM) ดีกว่า
- รีบฉีด epinephrine เข้ากล้ามเนื้อแต่เนิ่นๆในผู้ป่วยทุกคนที่มีอาการแสดงว่าเกิด systemic reaction โดยเฉพาะอย่างยิ่งถ้าความดันเลือดตก ทางเดินลมหายใจบวม หรือหายใจลำบาก
- ใช้ขนาด 0.3 - 0.5 มก. (1:1000) ฉีดเข้ากล้ามเนื้อ ฉีดซ้ำทุก 15 – 20 นาทีถ้าไม่ดีขึ้น
 - ฉีด epinephrine เข้าหลอดเลือดดำหาก anaphylaxis มีอาการรุนแรงถึงขั้นเสี่ยงต่อการเสียชีวิต¹²
- ใช้ epinephrine (1:10 000) 0.1 มก. ฉีด IV ช้าๆ ใช้เวลาฉีดนานเกิน 5 นาทีขึ้นไป อาจใช้ epinephrine มาเจือจางให้

ได้ความเข้มข้น 1:10 000 ก่อนฉีด

- อาจป้องกันการฉีดซ้ำบ่อยๆโดยให้ IV infusion อัตรา 1 - 4 μ g/min¹³

– การติดตามมอนิเตอร์อย่างใกล้ชิดมีความจำเป็นมากเพราะเคยมีรายงานผู้ป่วยตายจากไต่ยา epinephrine ในขนาด overdose มาแล้ว^{3,14}

– ผู้ป่วยที่ไต่ยากันเบต่ายู่ประจำมีโอกาสเกิด anaphylaxis มากกว่าและรุนแรงกว่าคนทั่วไป และเมื่อให้ยา epinephrine ก็อาจเกิดอาการแย่ง (paradoxical response)¹⁵ ในกรณีเช่นนั้นควรพิจารณาให้ glucagons หรือ ipratropium แทน (ดูข้างล่าง)

Aggressive fluid resuscitation. ควรให้ isotonic crystalloid (เช่น normal saline) หากผู้ป่วยมีความดันเลือดต่ำและไม่สนองตอบต่อ epinephrine ในทันที อาจเริ่มต้น infusion ด้วยปริมาตร 1 - 2 ลิตร หรือแม้กระทั่ง 4 ลิตร

Antihistamines. ควรฉีดยา antihistamines IV or IM ซ้ำๆ (เช่น 25 - 50 มก. ของ diphenhydramine)

H₂ blockers. Administer H₂ blockers such as cimetidine (300 mg orally, IM, or IV).¹⁶

Inhaled β -adrenergic agents. ถ้ามีหลอดลมเกร็งตัวเป็นอาการหลัก ให้สูดดม albuterol ถ้าเป็นผู้ป่วยที่ไต่ยากันเบต่ายู่ก่อนควรให้สูดดม ipratropium แทน ข้อที่น่าสังเกตคือผู้ป่วยบางรายที่ได้รับการรักษาแบบหอบหืดรุนแรงนั้นแท้จริงแล้วมี anaphylaxis อยู่ ผู้ป่วยเหล่านี้จึงได้รับยา bronchodilators ซ้ำซากแทนที่จะได้รับยา epinephrine.¹⁷

Corticosteroids. ควรฉีด high-dose IV corticosteroids ตั้งแต่นั้นๆเมื่อรักษา anaphylaxis ยานี้จะเริ่มเห็นผล 4 - 6 ชั่วโมงหลังฉีดเป็นอย่างเร็ว

การถอนเหล็กไน (venom sac) แมลงบางชนิดเช่นผึ้งอาจทิ้งเหล็กไนฝังไว้บนผิวหนังของเหยื่อ เมื่อมีเวลาควรตรวจแผลที่ถูกต่อย ถ้ามองเห็นเหล็กไน ให้ใช้สันใบมีดขูดออกจากผิวหนัง¹⁸ หลีกเลี่ยงการกดหรือบีบแผลถูกแมลงต่อย เพราะอาจทำให้ได้รับพิษมากขึ้น (envenomation)

10.6.6 วิธีรักษาที่อาจมีประโยชน์ในขนาด

- *Vasopressin.* มีรายงาน case reports ว่า vasopressin อาจมีประโยชน์ในผู้ป่วยที่ความดันโลหิตตกอย่างรุนแรง^{19,20}
- *Atropine.* มี case reports เสนอแนะว่ากรณีมีหัวใจเต้นช้ามาก (severe bradycardia) การฉีด atropine อาจช่วยได้⁸
- *Glucagon.* ในผู้ป่วยที่ไม่สนองตอบต่อ epinephrine, โดยเฉพาะอย่างยิ่งผู้ป่วยที่ได้รับยากันเบตา การใช้ glucagons อาจได้ผล ยานี้เป็นยา short-acting ให้ 1 - 2 มก. ทุก 5 นาที ฉีด IM หรือ IV ก็ได้ อาการข้างเคียงที่พบบ่อยคือคลื่นไส้ อาเจียน น้ำตาลในเลือดสูง

10.6.7 การสังเกตอาการ

ผู้ป่วยที่สนองตอบต่อการรักษาดีแล้วต้องได้รับการมอนิเตอร์ต่อไปอีก แต่ไม่มีหลักฐานระบุว่าต้องมอนิเตอร์ไปนาน

เท่าไร อาการของโรคอาจกลับเป็นใหม่ในผู้ป่วยบางราย (up to 20%) ภายในเวลา 1 - 8 hours ซึ่งเรียกปรากฏการณ์นี้ว่า biphasic response เคยมีรายงานว่าภาวะนี้พบได้ในผู้ป่วยหลังมีปฏิกิริยาครั้งแรกถึง 36 ชั่วโมง ^{15,16,21-24} ในผู้ป่วยที่สังเกตอาการแล้วไม่มีอาการอะไรเกิน 4 ชั่วโมง อาจจำหน่ายกลับบ้านได้ ²⁵ เฉพาะในรายที่มี reaction รุนแรง หรือมีปัญหาคืออื่นร่วมด้วยอาจต้องมีช่วงเวลาสังเกตอาการนานขึ้น

10.6.8 ภาวะทางเดินลมหายใจถูกอุดกั้น

แนะนำให้ใส่ท่อช่วยหายใจเสียตั้งแต่เนิ่นๆในผู้ป่วยที่เมื่อสังเกตอาการแล้วมีเสียงแหบ ลิ้นบวม stridor หรือ oropharyngeal swelling เพราะผู้ป่วยกลุ่มนี้มีแนวโน้มจะเกิดภาวะการหายใจไม่พอ ผู้ป่วยที่มี angioedema มีความเสี่ยงที่อาการจะทรุดลงอย่างรวดเร็ว ส่วนใหญ่มาด้วยอาการบวมที่หน้าหรือที่ labia จึงต้องระมัดระวังเป็นพิเศษ

อาการของผู้ป่วยอาจทรุดลงในเวลาเร็วมาก (½ - 3 ชั่วโมง) โดยจะทราบจากการที่มีเสียง stridor เสียงแหบ ไม่มีเสียง กล้องเสียงบวม ลิ้นบวมมาก หน้าและคอบวม ทั้งหมดนี้อาจพบได้ในผู้ป่วยที่มาถึงโรงพยาบาลช้า หรือในผู้ป่วยที่ไม่สนองต่อการรักษา

ณ จุดนี้ การใช้ laryngeal mask airway หรือ Combitube ล้วนไม่ได้ผล แม้การใส่ท่อช่วยหายใจหรือทำ cricothyrotomy บางครั้งก็ยังสามารถทำได้ยาก การไปพยายามใส่ท่อช่วยหายใจอาจยิ่งทำให้กล่องเสียงบวมมากขึ้น ดังนั้นการรีบวินิจฉัยให้ได้แต่เนิ่นๆแล้ววางแผนจัดการทางเดินลมหายใจเป็นขั้นตอนโดยผู้มีความชำนาญ หากผู้ปฏิบัติการช่วยชีวิตไม่มีความชำนาญพอ การปรึกษาวินิจฉัยแพทย์และหรือแพทย์หูคอจมูก เป็นวิธีที่ปลอดภัยที่สุด

10.6.9 การเกิดหัวใจหยุดเต้น

เมื่อเกิดหัวใจหยุดเต้น หัวใจของการรักษาคือ ลงมือทำ CPR ให้ IV fluid และฉีด adrenergic drugs มีประเด็นปลีกย่อยสำคัญดังนี้ :

- *Aggressive volume expansion* ผู้ป่วย anaphylaxis ถึงระดับเสี่ยงตายจะมี profound vasodilation ซึ่งขยาย capacity ของหลอดเลือดออกไปอย่างมีนัยสำคัญ จำเป็นต้องให้ volume ทดแทนจำนวนมาก ใช้เข็มแทงขนาดใหญ่ แขนงเปิด IV อย่างน้อยสองเส้น ร่วมกับใช้ pressure bag บีบไล่น้ำเกลือเพื่อให้ได้จำนวนมาก (ปกติให้ถึง 4 - 8 ลิตร) ในเวลาเร็วที่สุดเท่าที่จะให้เร็วได้
- *High-dose epinephrine IV.* ขยับขึ้นไปใช้ high dose โดยไม่ต้องลังเลถ้าผู้ป่วยเกิดหัวใจหยุดเต้น ปกติให้ 1 - 3 mg IV (3 นาที) แล้วให้ 3 - 5 mg IV (3 นาที) แล้วให้ 4 - 10 μ g/min infusion
- *Antihistamine IV.* มีข้อมูลน้อยมากที่จะบอกว่าการใช้ antihistamines ใน anaphylactic cardiac arrest มีประโยชน์หรือไม่ แต่การยึดหลักว่าให้ไปเถอะ เพราะหากจะมีผลเสียก็ไม่มาก ก็เป็นแนวปฏิบัติที่ยอมรับกันไว้
- *Steroid therapy.* การให้สเตียรอยด์ขณะเกิดหัวใจหยุดเต้นมีผลน้อยมาก แต่อาจมีประโยชน์ในหลายๆ ชั่วโมงแรกๆ หลังจากผู้ป่วยฟื้นจากหัวใจหยุดเต้นแล้ว (postresuscitation period)
- *Asystole/Pulseless Electrical Activity (PEA) Algorithms.* ส่วนใหญ่ใน anaphylaxis หัวใจจะหยุดเต้นแบบ PEA หรือ asystole ให้ทำการรักษาไปตาม ACLS algorithm ในบทที่ 7.2

- *Prolonged CPR.* ผู้ป่วย anaphylaxis มักจะมีอายุน้อย หัวใจและระบบไหลเวียนเลือดยังดีอยู่ และมีกสหนองต่อการแก้ไขภาวะหลอดเลือดขยายตัวและการให้ IV fluid ดี การทำ CPR ที่มีประสิทธิผลจะช่วยรักษาระดับการส่งออกซิเจนให้อวัยวะสำคัญไว้ได้จน anaphylactic reaction เมาบางลง จึงควรทำ CPR ให้นานกว่าปกติก่อนที่จะตัดสินใจเลิกเพราะไม่ได้ผล

10.6.10 บทสรุป

การจัดการ anaphylaxis รวมถึงการวินิจฉัยให้ได้แต่เนิ่นๆ การคาดหมายว่าอาการจะทรุดลงอย่างรวดเร็ว การเปิดทางเดินลมหายใจแบบ aggressive การให้ออกซิเจน การช่วยหายใจ และการช่วยการไหลเวียนของเลือด ภาวะแทรกซ้อนที่อาจทำให้เกิดตายรวมถึงภาวะทางเดินลมหายใจอุดตัน และ cardiovascular collapse การลงมือรักษาทันทีและ aggressive อาจช่วยผู้ป่วยไว้ได้แม้ว่าจะเกิดหัวใจหยุดเต้นแล้ว

.....

บรรณานุกรม

1. Dreyfus DH, Fraser B, Randolph CC. Anaphylaxis to latex in patients without identified risk factors for latex allergy. *Conn Med.* 2004; 68: 217–222.
2. Ownby DR. A history of latex allergy. *J Allergy Clin Immunol.* 2002; 110: S27–S32.
3. Pumphrey RS. Lessons for management of anaphylaxis from a study of fatal reactions. *Clin Exp Allergy.* 2000; 30: 1144–1150.
4. Pumphrey RS. Fatal anaphylaxis in the UK, 1992–2001. *Novartis Found Symp.* 2004; 257: 116–128;discussion 128–132, 157–160, 276–185.
5. Pumphrey RS, Roberts IS. Postmortem findings after fatal anaphylactic reactions. *J Clin Pathol.* 2000; 53: 273–276.
6. Mullins RJ. Anaphylaxis: risk factors for recurrence. *Clin Exp Allergy.* 2003; 33: 1033–1040.
7. Brown AF. Anaphylaxis: quintessence, quarrels, and quandaries. *Emerg Med J.* 2001; 18: 328.
8. Brown AFT. Anaphylaxis gets the adrenaline going. *Emerg Med J.* 2004; 21: 128–129.
9. Ishoo E, Shah UK, Grillone GA, Stram JR, Fuleiham NS. Predicting airway risk in angioedema: staging system based on presentation. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1999; 121: 263–268.
10. Simons FE, Gu X, Simons KJ. Epinephrine absorption in adults: intramuscular versus subcutaneous injection. *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 871–873.
11. Simons FE, Chan ES, Gu X, Simons KJ. Epinephrine for the out-of-hospital (first-aid) treatment of anaphylaxis in infants: is the ampule/syringe/needle method practical? *J Allergy Clin Immunol.* 2001; 108: 1040–1044.
12. Brown SG, Blackman KE, Stenlake V, Heddle RJ. Insect sting anaphylaxis; prospective evaluation of treatment with intravenous adrenaline and volume resuscitation. *Emerg Med J.* 2004; 21: 149–154.
13. Barach EM, Nowak RM, Lee TG, Tomlanovich MM. Epinephrine for treatment of anaphylactic shock. *JAMA.* 1984; 251: 2118–2122.
14. Pumphrey R. Anaphylaxis: can we tell who is at risk of a fatal reaction? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2004; 4: 285–290.
15. Ellis AK, Day JH. Diagnosis and management of anaphylaxis. *CMAJ.* 2003; 169: 307–311.
16. Winbery SL, Lieberman PL. Histamine and antihistamines in anaphylaxis. *Clin Allergy Immunol.* 2002; 17: 287–317.
17. Rainbow J, Browne GJ. Fatal asthma or anaphylaxis? *Emerg Med J.* 2002; 19: 415–417.

18. Visscher PK, Vetter RS, Camazine S. Removing bee stings. *Lancet*. 1996; 348: 301–302.
19. Kill C, Wranze E, Wulf H. Successful treatment of severe anaphylactic shock with vasopressin: two case reports. *Int Arch Allergy Immunol*. 2004; 134: 260–261.
20. Williams SR, Denault AY, Pellerin M, Martineau R. Vasopressin for treatment of shock following aprotinin administration. *Can J Anaesth*. 2004; 51: 169–172.
21. Yocum MW, Butterfield JH, Klein JS, Volcheck GW, Schroeder DR, Silverstein MD. Epidemiology of anaphylaxis in Olmsted County: a population-based study. *J Allergy Clin Immunol*. 1999; 104 (pt 1): 452–456.
22. Smith PL, Kagey-Sobotka A, Bleecker ER, Traystman R, Kaplan AP, Gralnick H, Valentine MD, Permutt S, Lichtenstein LM. Physiologic manifestations of human anaphylaxis. *J Clin Invest*. 1980; 66: 1072–1080.
23. Stark BJ, Sullivan TJ. Biphasic and protracted anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol*. 1986; 78: 76–83.
24. Brazil E, MacNamara AF. 'Not so immediate' hypersensitivity: the danger of biphasic anaphylactic reactions. *J Accid Emerg Med*. 1998; 15: 252–253.
25. Brady WJ Jr, Luber S, Carter CT, Guertter A, Lindbeck G. Multiphasic anaphylaxis: an uncommon event in the emergency department. *Acad Emerg Med*. 1997; 4: 193–197.