Analysis of toxicity and tolerance of contrast agents in conventional, CT and MR

Rancic Nemanja¹, Rankovic Ana², Petronijević Marija³, Jovanovic Jovana⁴, Jakovljevic Mihajlo⁵

¹Medical University of Kragujevac

²Department for Radiological Diagnosis, Clinical Center Kragujevac

³Drugs and Medical Devices Agency of Serbia

⁴School of Dental Medicine, University of Belgrade

⁵Department of Pharmacology and Toxicology, Medical Faculty, University of Kragujevac

Abstract

Among 781 cases of adverse drug reactions reported in 2010 to the Medicines and medical devices agency of Serbia involving 546 suspected drugs, the greatest reporting frequency was found for contrast media used in radiological diagnosis and visualization. Most of the commercial contrast media may be classified to inorganic (barium sulfate) and organic (iodine contrast media – ionizing and non-ionizing, low-osmolar, high-osmolar and iso-osmolar). Iso-osmolar and low-osmolar contrast media are the most frequently used at domestic market, mainly because of the most favorable safety profile and tolerability. As their alternative in patients with hypersensitivity reactions to the iodine contrast media, gadolinium-containing contrast agents can be administered. Overall the incidence of adverse effects is 5-15%, while the incidence of serious adverse reactions is 0.04 to 0.14%. By mechanism and predictability, adverse reactions are classified to idiosyncratic and non-idiosyncratic. In clinical practice, the most common adverse reactions are mild - extravasation, headache, limb oedema, nausea, vomiting, bronchospasm, bradycardia, etc. However, serious side effects are the most significant; though rare, these can be dangerous, such as nephropathy, anaphylactic shock, thrombosis, arrhythmias, angina attacks and myocardial infarction, serious thrombocytopenia, neurological episodes with subsequent permanent sequelae and/or fatal outcome. Special attention is devoted to the systematization of available contrast media, the classification of adverse reactions and measures for their prevention in individuals with risk factors identified from the available primary evidence of high methodological quality and clinical validity.

Key words: contrast media, adverse reactions, prevention

Analiza toksičnosti i podnošljivosti kontrastnih sredstava u konvencionalnoj CT i MR dijagnostici

Rančić Nemanja¹, Ranković Ana², Petronijević Marija³, Jovanović Jovana⁴, Jakovljević Mihajlo⁵

¹Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

²Služba za radiološku dijagnostiku, Klinički centar Kragujevac

³Agencija za lekove i medicinska sredstva Srbije

⁴Stomatološki fakultet Univerziteta u Beogradu

⁵Katedra za farmakologiju i toksikologiju, Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

Apstrakt

U toku 2010. godine u Srbiji su od 781 slučaja neželjenih reakcija na lekove prijavljenih Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije i 546 suspektih lekova, na prvom mestu po učestalosti bila kontrastna sredstva primenjivana u vizuelizacionoj radiološkoj dijagnostici. Većina poznatih kontrasta u komercijalnoj upotrebi se mogu obuhvatiti podelom na neorganske (barijum-sulfat) i organske (jodni kontrasti - jonizujuć i nejonizujuć, niskoosmolarni, visokoosmolarni i izoosmolarni). Najčešće primenjivani kontrasti na domaćem tržištu farmaceutika su izoosmolarni ili niskoosmolarni jodni kontrasti, birani uglavnom zbog najpovoljnijeg profila bezbednosti i podnošljivosti. Kao njihova zamena kod pacijenata sa evidentiranim reakcijama preosetljivosti na jodne kontraste može se primeniti gadolinijumski kontrast. Incidencija svih neželjenih dejstava je 5-15%, dok je incidencija ozbiljnih neželjenih reakcija je 0,04-0,14%. Po mehanizmu nastanka i predvidljivosti neželjene reakcije klasifikujemo na idiosinkratske i neidiosinkratske. U kliničkoj praksi najčešće su neželjene reakcije lakšeg stepena - ektravazacija, glavobolja, otok ekstremiteta, mučnina sa gađenjem i povraćanjem, bronhospazam, bradikardija itd. Ipak, najveći značaj imaju ozbiljna neželjena dejstva koja su retka ali opasna poput nefropatije, anafilaktičkog šoka, tromboza, aritmija, anginoznih napada i infarkta miokarda, ozbiljnih trombocitopenija, neuroloških ispada sa sledstvenim trajnim sekvelama i/ili smrtnim ishodom. Posebna pažnja je posvećena sistematizaciji dostupnih kontrastnih sredstava, klasifikaciji neželjenih reakcija i merama prevencije istih kod osoba sa prepoznatim rizikom a na osnovu raspoloživih primarnih dokaza visokog metodološkog kvaliteta i kliničke validnosti.

Ključne reči: kontrastna sredstva, neželjene reakcije, prevencija

Uvod

U toku 2010. godine zdravstveni radnici su spontano prijavili 781 slučaj neželjenih reakcija na lekove Agenciji za lekove i medicinska sredstva Srbije. Ukupno je evidentirano 546 lekova za koje se sumnja da su ispoljili neželjeno dejstvo (suspektni lekovi). Ako pogledamo po volumenu top 3 grupe lekova koje su najčešće izazivale neželjene reakcije, na trećem mestu su kontrastna sredstva posle antineoplastičnih i antibakterijskih lekova za sistemsku primenu. Procentualni udeo kontrastnih sredstava među suspektnim lekovima bio je 5,68%. Među pojedinačnim vrstama lekova, na prvom mestu se nalazi kontrastno sredstvo jopromid, koje je prijavljeno kod 21 pacijenta¹. Ovaj pregledni rad o neželjenim reakcijama izazvanim kontrastnim sredstvima nastao je u odgovoru na iznete rezultate godišnjeg izveštaja, koji podsećaju na nesumljivo veliki epidemiološki značaj ove grupe lekova.

Raspoloživi kontrasti na tržištima današnjice - klasifikacija, predstavnici

U radiološkoj praksi koristi se širok spektar kontrastnih sredstava, a njihov odabir zavisi kako od iskustva samog radiologa, tako i od preporuka mnogobrojnih udruženja radiologa i savremene literature, ali i od finansijskih mogućnosti zdravstva da prate trend pronalaska i puštanja u promet novih kontrasta, čija cena na početku je uobičajeno velika.

Sva kontrastna sredstva se mogu podeliti prema indikacionom području na angiografska, koronarografska, holangiografska, holecistografska, ezofaringografska, hepatografska, bronhografska, histerosalpingografska, limfografska, mijelografska, urografska i ona koja služe za pregled digestivnog trakta. Danas se kontrastna sredstva radi bolje vizualizacije, ali i povećanja specifičnosti i senzitivnosti radiološkog pregleda, primenjuju u svim domenima radiologije (konvencionalne metode, magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija i ultrasonografija).

Način aplikacije kontrastnih sredstava zavisi od željenog mesta vizualizacije, i može biti intravenska, oralna, rektalna, intramuskularna aplikacija ili aplikacija preko posebnih sistema u sinuse i fistule radi vizualizacije patoloških prostora. Kontrastna sredstva se mogu podeliti prema hemijskom sastavu na neorganska (barijum-sulfat) i organska (jedinjenja joda). Takođe se dele na negativna (vazduh, ugljen-dioksid, kiseonik) i pozitivna (barijum-sulfat i organska jedinjenja joda). Uobičajena podela kontrasta u praksi je na jodna i nejodna (gadolinijumski kontrasti, barijum-sulfat i ulja). Barijum-sulfat je odličan kontrast za vizualizaciju digestivnog trakta, a njegova toksičnost je veoma mala kod intaktne sluznice digestivnog trakta. Ako je kontraindikovana upotreba barijum-sulfata (sumnja na perforaciju creva, posle hiruškog zahvata na digestivnom traktu), onda se u ovu svrhu koristi organsko jedinjenje joda diatrizoat. Oralno unet diatrizoat izlučuje se putem creva, a ako se resorbuje, onda se izluči putem bubrega, jer on spada u grupu uroangiografskih kontrasta. Posebna vrsta kontrasta su ulja i njima slična jedinjenja koja se danas koriste još samo u toku limfografije i ciljane embolizacije. Kontrastna jodna sredstva se mogu podeliti prema stepenu hidrofilnosti na hidrofilna i lipofilna. Prema broju aromatičnih ciklusa sa jodom dele se na monomerna i dimerna. Prema sposobnosti jonizacije na jonizujuća i nejonizujuća. Prema načinu eliminacije na ona koja se eliminišu preko bubrega i ona koja se eliminišu preko jetre. Važna podela svih jodnih kontrasta je na visoko- i niskoosmolarne. Visokoosmolarni kontrasti imaju veći stepen neželjenih reakcija i sve manje se koriste, dok se danas prvenstveno koriste niskoosmolarni². Jonizujuća kontrastna sredstva (natrijumove soli, meglumini i njihova smeša) imaju manu jer izazivaju osmotske efekte. Ovo su hipertonična jedinjenja, sa osmolarnošću oko 5 puta većom od krvne plazme. Nejonizujući kontrasti su hidrosolubilni sa nižom osmolarnošću i znatno su bezbedniji za upotrebu i imaju manje neželjenih efekata. Dimerni jodni kontrasti su niže osmolarnosti, ali veće viskoznosti, i ređe se koriste od monomera, jer svojim viskozitetom dovode do povećane incidencije neželjenih reakcija². U upotrebi je veliki broj različitih kontrastnih sredstava, a najčešće korišćena prikazana su u tabeli 1^{1,3}. Za snimanje magnetnom rezonancom koristi se kontrast sa paramagnetnim osobinama - gadolinijum. Čist gadolinijum je toksičan, dok kompleksna jedinjenja gadolinijuma su manje toksična i često se koriste⁴, ne samo u toku snimanja magnetnom rezonancom, već i kod osoba koje su alergične na jodne kontraste.

Kontrastna sredstva za konvencionalnu i CT dijagnostiku			
Nejodna (Neorganska)	barijum-sulfat (oralna upotreba)		
	ulja i ulju slična jedinjenja		
Jodna (Organska)	hidrosolubilna (intravenska primena)	jonizujući monomeri	acetrizoińska kiselina
			diatrizoat
			diatrizoińska kiselina
			joksitalaminska kiselina
			jodamid
		jonizujući dimeri	jodipamid
			joksaglinška kiselina
		nejonizujući monomeri	metrizamid
			joksilan
			joversol
			jopromid
			jopamidol
			joheksol
		nejonizujući dimer	jotrolan
			jodiksanol
	lipofilna (bronhografija i mijelografija)	jopidon	
		propilidon	
		jofendilat	
	holekontrasti (oralna primena)	natrium-tiropanoat	
		ipodat	
		jobenzaminska kiselina	
		jodoalfionska kiselina	
Kontrastna sredstva za magnetnu rezonancu (intravenska primena)		gadopentinska kiselina	
		gadoteridol	
		gadodiamid	
		gadopentetska kiselina	
		gadobenat dimeglumin	
		gadoversetamid	
		gadobutrol	
		gadofosveset	
		gadoterična kiselina	
		gadoksetinska kiselina	
Ultrasonografski kontrasti		mikrosfere humanog albumina	
		mikročestice galaktoze	
		perflenapent	
		mikrosfere fosfolipida	
		sumpor heksafluorid	

Tabela 1. Klasifikacija kontrastnih sredstava

Podnošljivost kontrasta i uobičajene neželjene reakcije pacijenata

Podnošljivost kontrastnih sredstava je relativno dobra. Međutim, u ne malom broju slučajeva mogu se javiti neželjene reakcije na aplikovan kontrast, bilo kao lokalne, bilo kao sistemske. Ukupna incidencija svih neželjenih reakcija jeste 5-8%, a kod jednog pacijenta na svakih 1000-2000 radioloških pregleda sa kontrastnim sredstvom može se javiti životno ugrožavajuća neželjena reakcija⁵, a prema nekim autorima i do 15%^{2,6}. Incidencija neželjenih reakcija kod jonskih kontrasta je 12,66%, dok je u istoj studiji incidencija kod davanja nejonskih kontrasta bila 3,13%⁶. Stopa neželjenih reakcija je najveća kod jonskih jodnih kontrasta, a znatno je manja kod nejonskih jodnih kontrasta⁶⁻¹¹. Rizik kod visokoosmolarnih rastvora veći je nego kod niskoosmolarnih rastvora (0,157:0,031%)¹²⁻¹³. Katajama i saradnici su pokazali da je stopa neželjenih reakcija posle visokoosmolarnih kontrasta 0,04-0,22%, dok je posle niskoosmolarnih 0,004-0,04%⁶. Uvođenje niskoosmolarnih kontrasta smanjilo je stopu ukupnih neželjenih reakcija, ali je stopa fatalnih reakcija ostala ista⁶.

Sva neželjena dejstva na jodne kontraste mogu se podeliti prema mehanizmu nastanka na ona koja su izazvana hipertoničnošću i hiperosmolarnošću jodnih kontrasta i imunoalergijskim i toksičnim mehanizmom. Postoji i podela na idiosinkratske i neidiosinkratske reakcije². Idiosinkratske reakcije se javljaju brzo posle aplikacije kontrasta, ali pošto nema povišenog titra imunoglobulina, ovde se radi o anafilaktoidnim reakcijama².

Neidiosinkratske reakcije su uglavnom lakog stepena, i one se dele na lokalne i opšte, i izazvane su hipertoničnošću i hiperosmolarnošću jodnih kontrasta. Lokalne reakcije su češće, i podrazumevaju bol na mestu aplikacije, koji može da se širi duž celog ekstremiteta. Ekstravazacija kontrasta u mekim tkivima, i dalje predstavlja veliki problem¹⁴. Ako dođe do ekstravazacije kontrasta, javlja se i otok¹⁵, a može se razviti i tromboflebitis i kompartment sindrom^{2, 14}. Stopa ekstravazacije je oko 0,25-0,6%^{11, 16-18} i veća je nakon bolus injekcije, nego nakon infuzije kap po kap⁵. Opšte reakcije mogu da se jave veoma rano, već u toku ubrizgavanja kontrasta (ukus metala u ustima, mučnina sa gađenjem i povraćanjem, eritem lica)^{2, 11, 19, 20}.

Imunoalergijska (nezavisna od količine datog kontrasta) i toksična dejstva (zavisna od količine i načina aplikacije kontrasta)⁵, mogu se podeliti prema težini na laka, srednje teška i teška. Lakostepene reakcije su eritem kože, svrab, lokalizovane urtike, gađenje sa povraćanjem, hipersalivacija, rinoreja, bronhospazam, grebanje u grlu, promuklost, kašljanje i vrtoglavica. Srednje teške reakcije su generalizovana urtikarija, angioedem, bronhospazam, bradikardija sa posledičnom hipotenzijom, uporno povraćanje, glavobolja, grčevi u stomaku, palpitacija, tahikardija i hipodinamija. Težakostepena reakcija ide sa poremećajem disanja (edem larinksa sa laringospazmom, edem pluća), rada srca (cirkulatorni kolaps, angina pectoris, infarkt miokarda, maligne aritmije) i znacima oštećenja centralnog nervnog sistema (konvulzije i edem mozga - glavobolja, povraćanje, pomućenje svesti, bradikardija, edem papile na očnom dnu, zujanje u ušima, generalizovane konvulzije, sinkopa, koma i smrt).

Barijum-sulfat izaziva veoma retke alergijske reakcije (angioedem, alergijski rinitis itd.), ali se mogu javiti i druge neželjene reakcije (akutni respiratorni distres sindrom posle inhalacije, posebno je česta neželjena reakcija kod iscrpljenih i starijih pacijenata). Njihova incidencija je oko 1000 puta manja od one koju izazivaju jodni intravaskularni kontrasti. Uglavnom se smatra da se alergijske reakcije javljaju na pomoćna sredstva koja ulaze u sastav ovog kontrastnog sredstva.²¹⁻²⁴

Kliničke manifestacije ozbiljnih neželjenih reakcija

Incidencija ozbiljnih neželjenih reakcija na kontrastno sredstvo kreće se oko 0,14% u Srbiji¹⁹, dok je u svetu 0,04-0,10%^{5, 6, 11}. U japanskoj studiji je incidencija na nejonsko jodno sredstvo bila 0,004%, dok je na jonsko bila 0,04%⁶. U drugim studijama utvrđena je duplo veća incidencija na jonsko nego na nejonsko jodno kontrastno sredstvo^{5, 11, 19}, ali statistički značajne razlike između njih ne postoji¹¹.

Fatalni ishod je najteža reakcija na kontrastno sredstvo, i to najčešće zbog edema pluća, srčane smrti²⁵ i akutne bubrežne insuficijencije²⁶. Stopa smrtnosti u toku davanja kontrasta je u opsegu od jednog slučaja na 10000-165000 pregleda^{5, 6, 27}. Ovaj ishod je danas redak, jer se obično pacijentova smrt preduhitri brзом i sveobuhvatnom reanimacijom.

Ne tako retka reakcija imunološke prirode kod preosetljivih na sastojke kontrastnog sredstva je anafilaktički šok, koji se može završiti smrtonosno bez hitne intervencije. Klinička slika anafilaktičkog šoka se karakteriše otežanim disanjem zbog laringospazma i bronhospazma praćenog rinorejom sa posledičnom opstrukcijom disajnih puteva. Sve to dovodi do osećaja nedostatka vazduha sa posledičnim strahom. Javlja se nadražajni kašalj, cijanoza i iskašljavanje penušavog ispljuvka usled edema pluća. Takođe se javlja najpre tahikardija, a onda mekan slabo opipljiv puls sa nemerljivom tenzijom. Opaža se oblivanje hladnim znojem, mučnina, povraćanje, dijareja, crevni grčevi, a na koži se razvija crvenilo, svrab, generalizovana urtikarija i angio-neurotski edemi. Na kraju usled respiratornog i srčanog zastoja nastaje klinička smrt^{2, 11, 19, 20}.

Među ozbiljne neželjene reakcije ubraja se i spontano stvaranje tromba u sistemu za intravensko davanje kontrasta (sistem za infuziju ili špric), i ubrizgavanje tog tromba. Tromb se stvara u slučaju kad dođe do prodora krvi u sistem za ubrizgavanje. Usled odsustva antikoagulantnih faktora u sistemu za aplikaciju kontrasta, dolazi do tromboze²⁸.

Posebnu opasnost predstavljaju sve kasne reakcije (anafilaktogeni sindrom), incidencije oko 8%, koje se razviju posle nekoliko sata ili dana od ubrizgavanja kontrasta, i češće su kod lica koja u ličnoj anamnezi već imaju neku alergijsku manifestaciju²⁹⁻³², ali i kod mlađih²⁹ koji do sada nisu možda dolazili u kontakt sa alergenima na koje su oni preosetljivi. Osetljiva kategorija su i starije osobe, kao i srčani bolesnici, a pacijenti sa najvećim rizikom (6 puta većim) su osobe koje su pri prethodnom pregledu sa kontrastnim sredstvom imale neku neželjenu reakciju³¹⁻³⁴. Međutim, pošto je incidencija ponovnih alergijskih reakcija 8-25% kod osoba koje su prethodno imale neku od manifestacija, to znači da kod ovih osoba treba voditi računa, ali da pozitivna alergijska istorija nije kontraindikacija za ponovno kontrastno snimanje²⁷. Činjenica je da je kod astmatičara 5-10 puta veći rizik od imunoalergijske reakcije^{5, 34, 35}. Pokazani su slučajevi teškog bronhospazma posle ubrizgavanja kontrasta kod astmatičara, što potvrđuje da kod njih moramo biti obazrivi kod aplikacije kontrasta³⁶. Povećan rizik od reakcija preosetljivosti je i kod atopičara (1,5-3 puta²), pacijenata koji upotrebljavaju nesteroidne antiinflamatorne lekove, adrenergičke beta-blokatore, ACE inhibitore³⁷, interleukine³⁴ i citostatike, hematološke bolesnike (trombocitopenija³⁷, leukemija, multipli mijelom³⁷, anemija), mlađe od jednu godinu i starije od 65 godina³². To je potvrda da se ovde ne radi o alergijskoj reakciji, već o nekoj vrsti reakcija koja nije imunološki pokrenuta (nije povišen titar antitela u krvi)⁵.

Među ozbiljnim neželjenim reakcijama spada i nefropatija indukovana kontrastom^{39, 40} sa incidencijom od 5 do 7% u opštoj populaciji², gde glavnu ulogu igra hipo- i hiperosmolarnost⁴¹, odnosno hemodinamske promene², a ona je značajan uzrok bolnički indukovane akutne bubrežne insuficijencije^{11, 26, 42}. Akutna bubrežna insuficijencija indukovana kontrastom je veoma značajna^{43, 44}, i smatra se da u 50% slučajeva nastaje kod osoba sa dijabetesom, nekim drugim bubrežnim oboljenjem⁴⁵, kod osoba koje uzimaju nefrotoksične lekove, kod dehidriranih pacijenata²⁶, kod pacijenata sa oslabljenom srčanom funkcijom, anemičnih pacijenata, starijeg životnog doba, davanja veće količine kontrastnog sredstva i hemodinamski nestabilnih pacijenata⁴⁶. Znak ove teške komplikacije je skok kreatinina za više od 25% u serumu¹¹. Osobe obolele od dijabetesa koje uzimaju metformin, predstavljaju poseban rizik za kontrastno snimanje, jer može nastati laktatna acidoza i pogoršanje funkcije bubrega usled sporijeg izlučivanja metformina⁴⁷. U jednim studijama postoji, a u drugim ne postoji statistički značajna razlika u incidenciji nefrotoksičnosti indukovane jonskim i nejonskim aplikovanim kontrastima^{48, 49}.

Posebno opasne reakcije su od strane kardiovaskularnog sistema. To su maligne aritmije sa srčanim zastojem, vazovagalna bradikardija i posledična hipotenzija. Hiperosmolarni rastvori mogu da dovedu do sistemske hipertenzije i plućnog edema, kao i do anginoznog napada². Komplikacija kod starijih pacijenata može biti i infarkt miokarda, sa ili bez fatalnog ishoda⁵⁰. Retka ali smrtonosna komplikacija je i ruptura miokarda posle aplikacije kontrasta kod pacijenata sa akutnim infarktom miokarda⁵¹.

Kod pacijenata sa strumom, sa asimptomatskom hipertireozom i sa sumnjom na moguće oboljenje štitaste žlezde, potrebno je oprezno pristupiti, jer je pokazano da kontrastno snimanje jodnim kontrastom može indukovati hipertireozu i tireotoksičnu krizu⁵².

Akutna trombocitopenija indukovana kontrastnim snimanjem jeste odložena reakcija i može se pogrešno protumačiti kao idiopatska, bez povezivanja sa kontrastnim snimanjem, što može dovesti do ponovnog kontrastnog snimanja sa istom simptomatologijom^{53, 54}.

Ozbiljne neurotoksične efekte (epileptični napad, prolazno kortikalno slepilo, edem mozga itd.) može izazivati sekundarna embolizacija kateterom, i to češće kod pacijenata sa oštećenom hemato-encefalnom barijerom (npr. tumor na mozgu), pa se mogu razviti fokalni neurološki deficiti pri korišćenju gadolinijumskih ili jodnih kontrasta⁴².

Preporuke za smanjenje učestalosti ozbiljnih neželjenih reakcija

Sve neželjene reakcije na lekove moraju se prijaviti nadležnim organizacijama. Tu obavezu imaju svi zdravstveni radnici⁵⁵⁻⁵⁷. Procenom prijavljenih slučajeva zaključuje se o kliničkom značaju neželjenih reakcija, kao i o odgovarajućim merama u cilju prevencije i terapije istih. Ne postoji mogućnost da se predvidi da će doći do neželjene reakcije na kontrastno sredstvo¹⁹. Zato je najbitnije početi sa dobrom i iscrpnom ličnom i heteroanamnezom, i to pre svega o prethodnim radiološkim snimanjima, alergijskim reakcijama, bolestima (pre svega dijabetes, bubrežna oboljenja, alergije, astma), trudnoći i prethodno korišćenim lekovima².

Spontana tromboza u sistemu za ubrizgavanje se može jednostavno prevenirati sigurnosnim ventilima i pažljivim aplikovanjem kontrasta²⁸.

Prevencija od mnogih neželjenih reakcija bi bila upotreba, kad god je to moguće, nejonskih kontrastnih sredstava^{6, 35}, jer je rizik kod njih 6-10 puta manji nego kod jonskih (0,2-3,1% incidencija kod nejonskih jodnih kontrasta^{6, 11, 35, 58-60}, pa se u mnogim bogatijim zemljama isključivo samo ona koriste⁶¹.

Prevenciji akutne bubrežne insuficijencije indukovane kontrastnim sredstvom posvećena je velika pažnja u mnogim studijama. Hidratacija pacijenta je jedna od najznačajnijih preventivnih mera kod ovih pacijenata, ali i kod zdravih pojedinaca bez faktora rizika. Hidriranje se vrši 12 do 24 sata pre i posle samog snimanja oralnim unošenjem više litara tečnosti, a kod onih gde je kontraindikovano oralno unošenje tečnosti zbog planirane opšte anestezije, i kod hitnog snimanja, ovde se preporučuje infuzija od 1 ml/kg/h fiziološkog rastvora²⁶. Ova mera je dala pozitivne rezultate u mnogim studijama^{12, 37, 46}. Kod bubrežnih bolesnika može se uz dobru hidrataciju²⁶ dati 1200 mg acetilcisteina podeljeno u dve doze, dan pre i posle davanja kontrasta⁴⁵, jer je njihov sinergistički efekat veći od zbirnog dejstva¹². Briguori i saradnici¹² su preporučili duplo veću dozu acetilcisteina (2 puta po 1200 mg na dan), i pokazali nižu incidenciju kontrastom indukovane nefropatije. Kod pacijenata sa smanjenom i oštećenom bubrežnom funkcijom može se posle davanja kontrasta (bilo gadolinijumskih, bilo jodnih kontrasta) i snimanja, hemodijalizom uspešno i brzo ukloniti kontrastno sredstvo iz cirkulacije, ali je korist diskutabilna, jer se pokazalo da je u grupi u kojoj je kontrast uklonjen hemodijalizom veća incidencija kontrastom indukovane nefropatije, nego li u kontrolnoj grupi⁶²⁻⁶⁷. Što se tiče količine aplikovanog kontrasta, potrebno je svesti je na najmanju potrebnu, naročito kod bolesnika koji su pod rizikom od indukovanja nefropatije⁴⁶. Preventivno davanje drugih lekova je moguće, jer imaju zaštitnu ulogu na bubrege svojim vazokonstriktornim efektom i sprečavanjem ishemije bubrega (teofilin, manitol, furosemid, blokatori kalcijumskih kanala, dopamine, atrijski natriuretski polipeptid, diuretici henleove petlje), ali je njihov efekat diskutabilan u mnogim studijama^{37, 65}. Većina lekova nije potvrdila pretpostavke o smanjenju incidencije ovog teškog neželjenog dejstva kontrasta (natrijum-bikarbonat, dopamin, felodipin, teofilin i aminofilin, kalcijumski antagonisti, ACE-inhibitori, atrijski natriuretski peptid, statini)⁴⁶.

Upotreba kortikosteroida, antihistaminika i drugih lekova u prevenciji, smatra se bezbednom, ali je korist diskutabilna, i primena mora da se započne 12 sati pre davanja kontrasta^{68, 69}. Ipak, ova preventivna terapija u mnogim slučajevima nije sprečila alergijsku reakciju³⁶. Premedikacija kortikosteroidima i antihistaminikom preporučuje se kod osoba koje su ranije imale neku od alergijskih reakcija, kod osoba koje su alergične na veći broj supstanci i kod astmatičara, u određenom doznom režimu^{36, 70, 71}. Kod dece prednizon se daje 13, 7 i 1 sat pre pregleda u dozi 0,5-0,7 mg/kg oralno (do 50 mg) i difenhidramin 1 sat pre pregleda u dozi 1,25 mg/kg oralno (do 50 mg), dok se kod odraslih daju oba leka u istom doznom intervalu kao kod dece u oralnoj dozi od 50 mg^{34, 36, 72}.

Kao prevencija kod osoba sa visokim rizikom od neželjenih reakcija na jodne kontraste ili kod potvrđene alergije na jodni kontrast, može se primeniti gadolinijumski kontrast⁷³⁻⁷⁵, ili ugljen-dioksid³⁴. U pedijatrijskoj radiologiji, kao prevencija alergijskim reakcijama, koriste se skoro isključivo nejonski jodni kontrasti³⁶.

Kod trudnica i dojilja nije pokazana veća stopa neželjenih reakcija, ali prevencija, da se u prvom trimestru primenjuje samo u neohodnim indikacijama i da se kod dojilja posle primene dete ne doji 12-24 sati, a da se mleko izmuze pumpicom i baci, je neophodna²⁶.

Kod osoba koje su na terapiji metforminom (oralni antidiijabetik), potrebno je pre samog kontrastnog snimanja proveriti bubrežnu funkciju na osnovu nivoa kreatinina. Ako je funkcija bubrega normalna, onda se prestaje sa davanjem metformina 48 sati pre snimanja i tek 48 sati posle kontrastnog snimanja, ako je bubrežna funkcija normalna, može se opet nastaviti terapija. Ukoliko dođe do oštećenja bubrega, onda se metformin zamenjuje drugim lekom. Ako je funkcija bubrega smanjena, onda razmisliti o alternativnoj dijagnostici.⁴⁷ Sve nefrotoksične lekove potrebno je, ako je to moguće, preventivno obustaviti 48 sati pre i posle kontrastnog snimanja, što je posebno bitno kod pacijenata pod rizikom od indukovanja nefropatije⁴⁶.

Stopa neželjenih reakcija na gadolinijumske kontraste je znatno manja u poređenju sa jednim kontrastima⁶⁵, ali je pri njihovoj primeni potrebno povesti računa o riziku od nefrogene sistemske fibroze i pridržavati se aktuelnih preporuka⁷⁶.

Kod pacijenata sa epileptičnim napadima u ličnoj anamnezi može se dati u pretretmanu diazepam⁷⁷.

Određeni autori preporučuju kod osoba koje su imale ranije reakcije pri aplikaciji kontrasta pre samog kontrastnog snimanja kožnu probu sa kontrastom (prik test). Ovi testovi su u 50% slučajeva pozitivni kod pacijenata sa prethodnim neželjenim reakcijama, što je potvrda da se radi o nekoj vrsti imunoloških reakcija kod mnogih pacijenata⁷⁸.

Samo kontrastno sredstvo potrebno je zagrejati na temperaturu tela i tako smanjiti viskozitet kontrasta i učiniti aplikaciju kontrasta ugodnijom za pacijenta².

Rutinska premedikacija kod svih mora biti napuštena i može se primenjivati samo u tačno određenim indikacijama, jer neželjene reakcije same premedikacije mogu biti fatalne. Oslanjanje lekara na premedikaciju kod pacijenata sa prethodnim alergijskim neželjenim reakcijama je opasno, i potrebno je pažljivo praćenje bolesnika za vreme i posle aplikacije kontrasta.^{61, 79} Kod svih pacijenata koji imaju faktore rizika za neželjene reakcije, treba razmisliti o alternativnim metodama (magnetna rezonanca, kompjuterizovana tomografija, ultrazvuk ili nativno snimanje konvencionalnim rendgen metodama)³².

Značaj prevencije proističe iz produženja pacijentovog boravka u bolnici usled kontrastom indukovanih neželjenih reakcija, što bitno povećava troškove lečenja⁴⁵, i smanjuje kvalitet života pacijenata.

Zaključak

Primena kontrastnih sredstava u radiologiji je neophodna, ali svakom pregledu treba pristupiti sa dosta obazrivosti i uvek misliti na moguće neželjene reakcije na aplikovano kontrastno sredstvo, jer su one neminovne u radu radiologa. Adekvatna identifikacija faktora rizika i premedikacija kod pacijenata sa rizikom, kao i brza reakcija u slučaju pojave neželjenih reakcija, neophodni su u radu svakog lekara na radiološkom odeljenju. Kad god je moguće, treba birati nejonske niskoosmolarne ili izoosmolarne monomerne kontraste, jer je incidencija neželjenih reakcija znatno niža.

Zahvalnica

Autori bi ovom prilikom želeli da se zahvale Ministarstvu nauke i prosvete Republike Srbije za pruženju finansijsku pomoć u realizaciji primarne studije koja je pružila osnovu za pisanje ovog članka, a u okviru projekta broj OI 175014.

Literatura

Agencija za lekove i medicinska sredstva Republike Srbije. Spontano prijavljivanje neželjenih reakcija u 2010. godini. Preuzeto sa: [http://www.alims.gov.rs/download/farmakovigilanca/rezultat 2010.pdf](http://www.alims.gov.rs/download/farmakovigilanca/rezultat%202010.pdf) (februar 2011.).

1. Siddiqi NH, Lin EC, Siskin GP, Coombs BD, Coldwell DM, Krasny RM. Contrast Medium Reactions. Preuzeto sa: <http://emedicine.medscape.com/article/422855-overview#a1> (januar 2012.).
2. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. ATC / DDD Index 2012. Preuzeto sa: http://www.whooc.no/atc_ddd_index/ (januar 2012.).
3. Angelovski G. Magnetna rezonanca - osnovi, kontrastna sredstva i novi trendovi. *Hemijski pregled* 2010; 51(2):47-54.
4. Bush WH, Swanson DP. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR Am J Roentgenol* 1991; 157(6):1153-61.
5. Katayama H, Yamaguchi K, Kozuka T, Takashima T, Seez P, Matsuura K. Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media: a report from the Japanese committee on the safety of contrast media. *Radiology* 1990; 175(3):621-8.
6. Bettmann AM. Ionic versus nonionic contrast agents for intravenous use are all the answers in? *Radiology* 1990;3:616-8.
7. Levesque MS. Prevention des accidents d, intolerance aux produits de contrast iodes. *Le Presse Medicale* 1990; 12:562-5.
8. Tuck SJ, Martin FD. Reactions to intravenous contrast media. *The ritish of Radiology* 1990;744:230-1.
9. Babić R. Neželjene reakcije pri urografiji u korelaciji jonskog i nejonskog jodnog kontrastnog sredstva. *Acta medica Medianae* 2000; 39(4):55-62.
10. Cochran ST, Bomyea K, Sayre JW. Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(6):1385-8.
11. Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganeli F, Paolo Elia P et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25(3):206-11.
12. Caro JJ, Trindade E, McGregor M. The risks of death and of severe nonfatal reactions with high- vs low-osmolality contrast media: a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 1991;156(4):825-32.
13. Chew FS. Extravasation of iodinated contrast medium during CT: self-assessment module. *AJR Am J Roentgenol* 2010; 195(6 Suppl):S80-5.
14. Federle MP, Chang PJ, Confer S, Ozgun B. Frequency and effects of extravasation of ionic and nonionic CT contrast media during rapid bolus injection. *Radiology* 1998; 206(3):637-40.
15. Jacobs JE, Birnbaum BA, Langlotz CP. Contrast media reactions and extravasation: relationship to intravenous injection rates. *Radiology* 1998; 209:411-6.
16. Grant KL, Camamo JM. Adverse events and cost savings three years after implementation of guidelines for outpatient contrast-agent use. *Am J Health Syst Pharm* 1997; 54:1395-401.
17. Cohan RH, Bullard MA, Ellis JH, Jan SC, Francis IR, Garner WL, Dunnick NR. Local reactions after injection of iodinated contrast material: detection, management and outcome. *Acad Radiol* 1997; 4:711-8.
18. Babić RR. Neželjene reakcije teškog stepena na jedno kontrastno sredstvo u toku intravenske urografije. *Acta medica Medianae* 2007; 46(1):52-5.
19. Babić RR. Anafilaktički šok izazvan iopromidom pri urografiji. *Acta medica Medianae* 2006; 45(4):62-4.
20. Gernez Y, Barlési F, Doddoli C, Chetaille B, Forel JM, Astoul P, Papazian L. Acute respiratory distress syndrome following inhalation of barium sulfate. *Rev Mal Respir* 2005;22(3):477-80.
21. Skucas J. Anaphylactoid reactions with gastrointestinal contrast media. *AJR Am J Roentgenol.* 1997; 168(4):962-4.
22. Redsted S. Hypersensitivity reaction in connection with radiographic examination using barium sulfate. *Ugeskr Laeger* 1996; 158(11):1530-1.
23. Shaffer HA Jr, Eckard DA, de Lange EE, Ramakrishnan MR. Allergy to barium sulfate suspension with angioedema of the stomach and small bowel. *Gastrointest Radiol* 1988; 13(3):221-3.
24. Lalli AF. Contrast media reactions: data analysis and hypothesis. *Radiology* 1980;134(1):1-12.
25. Bettmann MA. Frequently asked questions: iodinated contrast agents. *Radiographics* 2004;24 Suppl 1:S3-10.
26. Bettmann MA, Heeren T, Greenfield A, Goudey C. Adverse events with radiographic contrast agents: results of the SCVIR Contrast Agent Registry. *Radiology* 1997;203:611-20.
27. Robertson HJ. Blood clot formation in angiographic syringes containing nonionic contrast media. *Radiology* 1987; 162(3):621-2.
28. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology* 1992; 183(3):737-40.
29. Lasser EC. Basic mechanisms of contrast media reactions. Theoretical and experimental considerations. *Radiology* 1968; 91(1):63-5.
30. Ansell G, Tweedie MC, West CR, Evans P, Couch L. The current status of reactions to intravenous contrast media. *Invest Radiol* 1980; 15(6 Suppl):S32-9.

31. Baerlocher MO, Asch M, Myers A. Allergic-type reactions to radiographic contrast media. *CMAJ* 2010; 182(12):1328.
32. Webb JA, Stacul F, Thomsen HS, Morcos SK; Members Of The Contrast Media Safety Committee Of The European Society Of Urogenital Radiology. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2003; 13(1):181-4.
33. Morcos SK. Review article: Acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *Br J Radiol* 2005; 78(932):686-93.
34. Mortelé KJ, Oliva MR, Ondategui S, Ros PR, Silverman SG. Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: evaluation of safety in a large urban teaching hospital. *AJR Am J Roentgenol* 2005; 184(1):31-4.
35. Dillman JR, Strouse PJ, Ellis JH, Cohan RH, Jan SC. Incidence and severity of acute allergic-like reactions to i.v. nonionic iodinated contrast material in children. *AJR Am J Roentgenol* 2007; 188(6):1643-7.
36. Barrett BJ, Parfrey PS. Prevention of nephrotoxicity induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331(21):1449-50.
37. Fukuda N, Shinohara K, Shimohakamada Y. Fatal cardiac arrest during infusion of nonionic contrast media in a patient with essential thrombocythemia. *AJR Am J Roentgenol* 2002; 178(3):765-6.
38. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53(1):230-42.
39. Mathew R, Haque K, Woothipoom W. Acute renal failure induced by contrast medium: steps towards prevention. *BMJ* 2006; 333(7567):539-40.
40. Heinrich M, Uder M. Nephrotoxicity of low-osmolar and iso-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 69(6):1095.
41. Junck L, Marshall WH. Neurotoxicity of radiological contrast agents. *Ann Neurol* 1983; 13(5):469-84.
42. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW, members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-13.
43. Morcos SK. Contrast media induced nephrotoxicity-questions and answers. *Br J Radiol* 1998; 71:357-65.
44. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM. Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents--a new use for an old drug. *N Engl J Med* 2000; 343(3):210-2.
45. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2011; 4:85-99.
46. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *ESUR Contrast Media Safety Committee. Eur Radiol* 1999; 9(4):738-40.
47. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47(1):254-61.
48. Talierecio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM, Burnet JC, Menke KK, Stensrud SI, Holmes DR. A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coil Cardiol* 1991; 17:384-90.
49. Depukat R, Chyrchel M, Rzeszutko L, Dudek D. ST-segment elevation myocardial infarction due to anaphylactic shock triggered by contrast medium. *Kardiologia Pol* 2010; 68(9):1047-50.
50. Lai V, Hau KC, Lau HY, Chan WC. Myocardial rupture associated with bolus injection of contrast medium during computed tomographic study in a patient with acute myocardial infarction: a rare but lethal complication. *Hong Kong Med J* 2009; 15(4):285-7.
51. Letter: Hyperthyroidism after use of contrast medium. *Br Med J* 1975; 4(5989):162-3.
52. Chang JC, Lee D, Gross HM. Acute thrombocytopenia after i.v. administration of a radiographic contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 1989; 152(5):947-9.
53. Lacy J, Bober-Sorcinelli KE, Farber LR, Glickman MG. Acute thrombocytopenia induced by parenteral radiographic contrast medium. *AJR Am J Roentgenol* 1986; 146(6):1298-9.
54. World Health Organization. Pharmacovigilance guidelines. Preuzeto sa: http://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/S.AfricaDraftGuidelines.pdf (decembar 2011.).
55. Službeni glasnik Republike Srbije. Zakon o lekovima i medicinskim sredstvima, br. 30/2010.
56. Službeni glasnik Republike Srbije. Pravilnik o načinu prijavljivanja, prikupljanja i praćenja neželjenih reakcija na lekove, br. 64/2011.
57. Palmer FJ. The RACR survey of contrast media reactions: final report. *Australas Radiol* 1988; 32:426-8.
58. Velasco Martin A, Perez Gonzalez E, Cortejoso Hernandez F. Monitoring of adverse reactions to iodinated contrast media in in-patients and outpatients. *Farm Clin* 1996; 13:596-609.

59. Dawson P. Radiological contrast agents. In: Aronson JK, ed. Side effects of drugs: annual 21. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier Science B.V. 1998;475-85.
60. Dawson P. Adverse reactions to intravascular contrast agents. *BMJ* 2006;333(7570):663-4.
61. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA; Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12(12):3026-30.
62. Sterner G, Frennby B, Mansson S, Ohlsson A, Prutz KG, Almen T. Assessing residual renal function and efficiency of hemodialysis: an application for urographic contrast media. *Nephron* 2000;85:324-33.
63. Matzkies FK, Tombach B, Kisters K, Schuhmann G, Hohage H, Schaefer RM. Clearance of iopromide during haemodialysis with high and low flux membranes. *Acta Radiol* 1999; 40:220-3.
64. Thomsen HS. Guidelines for contrast media from the European Society of Urogenital Radiology. *AJR Am J Roentgenol* 2003; 181(6):1463-71.
65. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111(9):692-8.
66. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, Schaffner T, Pavenstadt H, Schollmeyer P. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998;13(2):358-62.
67. Lasser EC, Berry CC, Talner LB, et al. Pre-treatment with corticosteroids to alleviate reactions to intravenous contrast material. *N Engl J Med* 1987;317:845-9.
68. Greenberger PA, Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high risk patients. *J Allergy Clin Immunol* 1991;87:867-72.
69. Greenberger PA, Patterson R, Tapio CM. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists. *Arch Intern Med* 1985; 145(12):2197-200.
70. Freed KS, Leder RA, Alexander C, DeLong DM, Kliwer MA. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *AJR Am J Roentgenol* 2001;176(6):1389-92.
71. American College of Radiology. Manual on contrast media. 6th ed. Reston (VA): The College; 2008. Preuzeto sa: [www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality safety /contrast manual .aspx](http://www.acr.org/SecondaryMainMenuCategories/quality%20safety/contrast%20manual.aspx) (decembar 2011).
72. Safriel Y, Ali M, Hayt M, Ang R. Gadolinium use in spine procedures for patients with allergy to iodinated contrast--experience of 127 procedures. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(6):1194-7.
73. Rapp JH, Wolff SD, Quinn SF, Soto JA, Meranze SG, Muluk S et al. Aortoiliac occlusive disease in patients with known or suspected peripheral vascular disease: safety and efficacy of gadofosveset-enhanced MR angiography--multicenter comparative phase III study. *Radiology* 2005;236(1):71-8.
74. Remy-Jardin M, Dequiedt P, Ertzbischoff O, Tillie-Leblond I, Bruzzi J, Duhamel A, Remy J. Safety and effectiveness of gadolinium-enhanced multi-detector row spiral CT angiography of the chest: preliminary results in 37 patients with contraindications to iodinated contrast agents. *Radiology* 2005; 235(3):819-26.
75. European medicines agency. Gadolinium-containing contrast agents. Preuzeto sa : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/referrals/Gadolinium/human_referral_000182.jsp&mid=WC0b01ac0580024e9a&jsenabled=true (januar 2012.).
76. Pagani JJ, Hayman LA, Bigelow RH, Libshitz HI, Lepke RA, Wallace S. Diazepam prophylaxis of contrast media-induced seizures during computed tomography of patients with brain metastases. *AJR Am J Roentgenol* 1983;140(4):787-92.
77. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P et al. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy* 2009;64(2):234-41.
78. Tramèr MR, von Elm E, Loubeyre P, Hauser C. Pharmacological prevention of serious anaphylactic reactions due to iodinated contrast media: systematic review. *BMJ* 2006;333(7570):675.

Autor za korespondenciju:

Doc dr Mihajlo B. Jakovljević

Katedra za farmakologiju i toksikologiju

Medicinski fakultet Univerziteta u Kragujevcu

Svetozara Markovića 69, 34000 Kragujevac

Tel/Fax/Mob: +381 34 306 800 lok 223 / +381 64 295 25 18

E-mail: jakovljevicm@medf.kg.ac.rs