



Nežiaduce reakcie po intravaskulárnom podaní jódovej kontrastnej látky a ich manažment

Autori:



MUDr. **Veronika Pavlíková**
Klinika angiológie, VÚSCH, a.s.

Podanie jódovej kontrastnej látky (ďalej KL) môže byť spojené so vznikom nežiaducich reakcií, ktorým sa venovala Európska spoločnosť vaskulárnej medicíny, ktorá v apríli 2024 svoj postoj k nežiaducim reakciám a ich manažmentu publikovala v odbornom časopise VASA.

Nežiaduce reakcie po podaní KL sa podľa obdobia vzniku rozdeľujú na akútne (vznik do 1 hodiny od podania KL), neskoré (vznik od 1 hodiny do 1 týždňa od podania KL) a veľmi neskoré (po týždni od podania KL).

Akútne nežiaduce reakcie

Približne 70% takýchto reakcií sa vyskytuje do 5 minút od podania KL a takmer všetky život ohrozujúce reakcie sa vyskytujú v priebehu prvých 20 minút. Mierne a stredne závažné reakcie sa častejšie vyskytujú u anxiózných pacientov. Približne 90% **hypersenzitívnych reakcií** je spôsobených priamym uvoľnením histamínu, tryptázy a iných mediátorov z cirkulujúcich mastocytov a bazofilov, čo vysvetľuje možnosť vzniku hypersenzitívnej reakcie aj po prvom podaní KL. **Chemotoxické reakcie** predstavujú nadmernú/prestretlenú fyziologickú reakciu na podanie KL, sú často závislé od jej dávky a koncentrácie. Symptómy a znaky akútnych nežiaducich reakcií sú uvedené v Tabuľke 1.

Tabuľka 1. Akútne nežiaduce reakcie po intravaskulárnom podaní jódovej kontrastnej látky		
	Hypersenzitívne/alergii podobné	Chemotoxické
Mierne	Mierna urtika/ pruritus Kožený edém Limitované svrbenie/škrabanie v hrdle Nazálna kongescia Kýchanie/konjunktivitída/rhinorea	Limitovaná nauzea/vomitus Prechodný flush/pocit horúčavy/zimnica Bolesti hlavy/závraty/anxieta/zmenená chuť v ústach Mierna hypertenzia Vazovagálna reakcia so spontánnym ústupom
Stredné	Difúzna urtika/ pruritus	Protrahovaná nauzea/vracanie

	Edém tváre bez dyspnoe Piskoty/mierny bronchospazmus bez hypoxie Pocit stiahnutia hrdla alebo zachrípnutie bez dyspnoe	Urgentná hypertenzia Izolovaná bolesť hrudníka Vazovagálna reakcia reagujúca na liečbu
Závažné	Difúzny edém alebo edém tváre s dyspnoe Difúzny erytém s hypotenziou Laryngeálny edém s hypotenziou Piskoty/bronchospazmus a vážna hypoxia Anafylaktický šok	Vazovagálna reakcia rezistentná na liečbu Arytmie Kŕče Hypertenzná kríza

Základom liečby závažných nežiaducich reakcií je adrenalín v úvodnej dávke 0,3 mg i.m. podaný do anterolaterálnej časti stehna. Asi u 10% pacientov je potrebné aplikovať druhú dávku adrenalínu (0,5 mg i.m.). Hoci je i.v. adrenalín horšie tolerovaný, pri refraktérnych ťažkostiach (pretrvávajúca hypotenzia, refraktérne dýchacie ťažkosti) sa podáva adrenalín 0,3 mg i.v. formou infúzie vo fyziologickom roztoku. Pre pomalý nástup účinku antihistaminík a ich neúčinnosť pri liečbe kardiovaskulárnych a respiračných symptómov patria k liečbe druhej voľby. Pre neprítomnosť dôkazov podporujúcich klinický význam glukokortikoidov a ich neskorený nástup účinku je ich používanie v liečbe akútnych nežiaducich reakcií považované za kontroverzné. Po odoznení prvej epizódy hypersenzitívnej reakcie trvá riziko rekurentnej reakcie (vzniká do 72 hodín po iniciálnej reakcii), preto by pacienti mali byť pri prepustení vybavení injekčným adrenalínom a poučení o potrebe alergologického vyšetrenia (realizácia kožných testov a vyšetrenie skríženej reaktivity s rôznymi KL). Liečba akútnych nežiaducich reakcií je uvedená v Tabuľke 2 (umiestnená v závere Aktuality).

Pri potrebe opakovaného intravaskulárneho podania KL, ak nie sú prínosné alternatívne zobrazovacie metódy (ultrasonografia, MR angiografia alebo angiografia s oxidom uhličitým), sa odporúča postup uvedený v Tabuľke 3.

Tabuľka 3. Odporúčaná výmena KL u pacientov s anamnézou závažnej nežiaducej reakcie.	
Elektívne vyšetrenie	Špecializované vyšetrenie liekových alergií s kožnými testami a vyšetrením skríženej reaktivity (identifikácia bezpečných alternatív KL).
Urgentné vyšetrenie	Reakcia na neznámu KL: dimérna KL (iodixanol) by mala byť uprednostnená pred monomérou KL (iomeprol, ioverzol, iohexol, iopromid, iopamidol). Reakcia po dimérnej KL: odporúča sa monomérou KL.
	Skřížená reaktivita KL je pravdepodobne založená na ich chemickej štruktúre (prítomnosť/neprítomnosť karbamoylovej skupiny), v prípade hypersenzitívnej reakcie na KL s obsahom karbamoylovej skupiny (iodixanol, iomeprol, ioverzol, iohexol, iopromid) sa odporúča zmena na KL bez karbamoylovej skupiny (iopamidol).

Pri opakovanom vyšetrení s použitím KL u pacientov s anamnézou závažnej hypersenzitívnej reakcie po KL je najvhodnejšia zmena KL a podanie premedikácie. Premedikácia sa odporúča aj u pacientov s vysokým rizikom úmrtia v prípade hypersenzitívnej reakcie ako napr. pri nekontrolovanej astme, rekurentných angioedémoch, aktívnej závažnej urtikárii, mastocytóze a idiopatickej anafylactickej reakcii. Premedikácia sa neodporúča pri viacnásobných liekových alergiách, potravinových alergiách, alergiách na jód a antiseptiká, kontrolovanej bronchiálnej astme, ťažkej atopii vyžadujúcej

farmakoterapiu a iných alergických ochoreniach. Intravenózna premedikácia trvajúca 4–5 hodín je pravdepodobne efektívna, účinnosť kratšieho trvania premedikácie nebola nikdy potvrdená. Režimy premedikácie sú uvedené v Tabuľke 4.

Tabuľka 4. Režimy premedikácie pred intravaskulárnou aplikáciou KL.	
Elektívna premedikácia	
- Prednizón 50 mg p.o. 13, 7 a 1 hod. pred podaním KL + antihistaminiká (napr. bisulepín 2 mg alebo cetirizín 10 mg) p.o. 1 hod. pred podaním KL alebo - Metylprednizolón 32 mg p.o. 12 a 2 hod. pred podaním KL + antihistaminiká (napr. bisulepín 2 mg alebo cetirizín 10 mg) p.o. 1 hod. pred podaním KL. - Ak pacient nie je schopný p.o. príjmu, možnosť 1 (s prednizónom) sa môže použiť s nahradením každej dávky p.o. prednizónu za 200 mg hydrokortizónu i.v. + antihistaminiká (napr. bisulepín 1 mg i.m.) 1 hod. pred podaním KL.	
Akcelerovaná premedikácia	
- Hydrokortizón 200 mg i.v. alebo metylprednizolón 40 mg i.v. okamžite a následne každé 4 hod. do podania KL + antihistaminiká (napr. bisulepín 1 mg i.m./i.v.) 1 hod. pred podaním KL alebo - Dexametazón 7,5 mg s opakovaním každé 4 hod. do podania KL + antihistaminiká (napr. bisulepín 1 mg i.m./i.v.) 1 hod. pred podaním KL.	
Urgentná premedikácia	
Hydrokortizón 200 mg i.v. alebo metylprednizolón 40 mg i.v. s opakovaním každú hod. do podania KL + antihistaminiká (napr. bisulepín 1 mg i.m./i.v.) 1 hod. pred podaním KL.	

p.o. – per os, KL – kontrastná látka, i.v. – intravenózne, i.m. – intramuskulárne

Neskoré nežiaduce reakcie

Ich najčastejšou kožnou manifestáciou je makulopapulózny exantém, v liečbe ktorého sa používajú antihistaminiká, topické steroidy a emolienciá. Bronchospazmus ani laryngeálny edém sa nevyskytujú. Aj v tomto prípade sa odporúčajú kožné testy na zistenie najvhodnejšej alternatívy KL pre prípad nutnosti budúceho podania KL. Účinnosť premedikácie na zníženie výskytu rekurentnej neskorej reakcie nie je známa (pri závažnej neskorej nežiaducej reakcii ju možno zvážiť).

Najvýznamnejším rizikovým faktorom **akútneho poškodenia obličiek asociovaného s podaním KL** je nefropatia so zníženou odhadovanou glomerulárnou filtráciou (eGFR). Nefrotoxické pôsobenie KL na renálne tubulárne bunky sa prejavuje zvýšením sérového kreatinínu v priebehu prvých 72 hod po podaní KL s vrcholom na 3.-5. deň. Základom prevencie akútneho poškodenia obličiek asociovaného s podaním KL je dostatočná parenterálna hydratácia pacienta. U pacientov s eGFR < 30 ml/min/1,73m² sa odporúča 0,9% fyziologický roztok 1–2 ml/kg/hod i.v. najmenej 6 hod pred a po podaní KL v prípade intravenózneho a intraarteriálneho podania KL s druhým prechodom obličkami (podanie KL napr. do karotických artérií, infrarenálnej aorty a mezenterických artérií, kde dochádza k jej zriedeniu v periférnej cirkulácii). U pacientov s eGFR ≤ 45 ml/min/1,73m² sa parenterálna hydratácia odporúča pri podávaní KL intraarteriálne s prvým prechodom obličkami (napr. podanie KL do thorakálnej aorty, suprarenálnej abdominálnej aorty, renálnych artérií) a u vysoko rizikových pacientov (s nedávnym poškodením obličiek, početnými rizikovými faktormi). Pri parenterálnej hydratacii možno použiť aj bolus (napríklad bolus 500 ml fyziologického roztoku 6 hod. pred a po vyšetrení). Intravenózna hydratácia nie je indikovaná u stabilných pacientov s eGFR > 45 ml/min/1,73m². Nie je potrebná korelácia medzi podaním KL a hemodialýzou a ani dodatočná hemodialýza na odstránenie KL.

U stabilných pacientov liečených metformínom samotné podanie KL nezvyšuje riziko laktátovej acidózy. Toto riziko zvyšuje alterácia renálnych funkcií po podaní KL a súčasná liečba metformínom (v teréne už redukovanej eGFR pred podaním KL). Preto terapia metformínom by sa mala prerušiť na najmenej 48 hodín po podaní KL u pacientov s eGFR 30–60 ml/min/1,73 m². Hodnota eGFR by sa mala opätovne stanoviť 48 hodín po aplikácii KL a v prípade stabilnej funkcie obličiek sa môže liečba metformínom reštartovať.

Veľmi neskoré nežiaduce reakcie

Kým zdravá štítna žľaza sa vie adaptovať na suprafyziologické koncentrácie jódu v KL, u pacientov s ochorením štítnej žľazy môže podanie KL spôsobiť subklinickú aj klinickú hypo- a hypertyreózu. Keďže normálne hodnoty TSH nevylučujú vznik tyroidálnej dysfunkcie po podaní KL, rutinné stanovovanie TSH pred aplikáciou KL sa neodporúča, avšak má význam u pacientov s podozrením na hypertyreózu. U pacientov s klinickou a/alebo biochemickou hypertyreózou sa elektívne podanie KL sa neodporúča a najprv je potrebná stabilizácia tyroidálneho ochorenia. Ak benefit vyšetrenia KL prevažuje nad rizikom, je možné aj u pacienta s klinickou a/alebo biochemickou hypertyreózou realizovať emergentné vyšetrenie, po ktorom je potrebné konzultovať endokrinológa a začať liečbu antityreoidálnymi liekmi. Pretrvávajúca endogénna subklinická hypertyreóza, neliečená subklinická hypotyreóza a klinická hypotyreóza nie sú kontraindikáciou k vyšetreniu s použitím KL. U rizikových pacientov (starí pacienti, struma, noduly v štítnej žľaze, tyreopatia v minulosti, deficit jódu) sa odporúča kontrola TSH 3–6 týždňov po podaní KL.

Záver

Intravaskulárne jódové KL sú najčastejšie podávané farmaká v súčasnosti. Ich podanie môže byť spojené s nežiaducimi reakciami, ktoré netreba podceňovať ale ani preceňovať. Personál podávajúci KL musí byť vyškolený na rýchle rozpoznanie a liečbu akútnych nežiadúcich reakcií. Každá akútna nežiaduca reakcia by mala byť zaznamenaná do zdravotnej dokumentácie pacienta s presne uvedeným menom, objemom a koncentráciou KL, presnou manifestáciou reakcie a odpoveďou na liečbu. Ochorenia štítnej žľazy a preexistujúce poškodenie obličiek môžu byť príčinou neskorých a veľmi neskorých nežiaducich reakcií.

Tabuľka 2. Liečba akútnych nežiaducich reakcií po intravaskulárnom podaní jódovej kontrastnej látky.	
Symptómy	Liečba: ukončenie podávania KL, pri vážnych reakciách konzultácia intenzivistického tímu.
Urtikária	Sledovanie, väčšinou sa spontánne upraví. Ak je symptomatická a stredne závažná: H1-antihistaminiká, napr. bisulepín 1 mg i.m./i.v. V prípade generalizovanej urtikárie alebo angioedému: adrenalín 0,3 mg i.m., riedenie 1:1000.
Nauzea/vracanie	Antiemetiká, napr. metoklopramid 10 mg i.m./i.v. alebo ondansetron 8 mg i.m./i.v.
Edém tváre/laryngu/faryngu	Kyslíková maska (6–10 l/min), poloha v sede. Adrenalín 0,3 mg i.m. v riedení 1:1000 pri refraktérnych symptómoch možné opakovať každých 5–10 minút (adrenalín 0,5 mg i.m.). Ak je prítomný stridor: nebulizovaný adrenalín a H1-antihistaminiká, napr. bisulepín 1 mg i.m./i.v.
Bronchospazmus	Podanie kyslíka (6–10 l/min), poloha v sede. Beta-2 agonisty: nebulizované alebo v spreji (napr. salbutamol). Adrenalín 0,3 mg i.m. v riedení 1:1000 pri refraktérnych symptómoch možné opakovať každých 5–10 minút (adrenalín 0,5 mg i.m.).

Hypotenzia s bradykardiou (vazovagálna reakcia)	Väčšinou sa upraví spontánne. Elevácia DK. Podanie kyslíka (6–10 l/min). Atropín 0,6–1,0 mg i.v., v prípade potreby opakovať po 3–5 minútach až do celkovej dávky 3 mg. I.v. tekutiny vyššou rýchlosťou: 0,9 % FR 10–20 ml/kg alebo Ringerov roztok. Ak pacient nereaguje na liečbu, terapia ako pri anafylaxii.
Hypotenzia s tachykardiou (sínusový rytmus)	Elevácia DK. Podanie kyslíka (6–10 l/min). I.v. tekutiny vyššou rýchlosťou: 0,9 % FR 10–20 ml/kg alebo Ringerov roztok. Pri nezlepšení adrenalín 0,3 mg i.m. v riedení 1:1000, pri refraktérnych symptómoch opakovať každých 5–10 minút (adrenalín 0,5 mg i.m.).
Hypertenzia	Podanie kyslíka (6–10 l/min), labetalol 20 mg i.v., pri nedostupnosti i.v. beta-blokátora nitroglycerín 0,5 mg s.l., furosemid 20–40 mg i.v.
Plúcny edém	Poloha v sede. Podanie kyslíka (6–10 l/min). Furosemid 20–40 mg i.v. Morphine 1 mg i.v. u selektovaných pacientov.
Generalizovaná anafylaktoidná reakcia	Elevácia DK. Podanie kyslíka (6–10 l/min). I.v. tekutiny vyššou rýchlosťou: 0,9 % FR 10–20 ml/kg alebo Ringerov roztok. Adrenalín 0,3 mg i.m. v riedení 1:1000, pri refraktérnych symptómoch opakovať každých 5–10 minút (adrenalín 0,5 mg i.m.). Ak je pacient v šoku po dvoch dávkach adrenalínu i.m., podať adrenalín 0,3 mg i.v. v pomalej infúzii v 0,9% FR. H1-antihistaminiká, napr. bisulepín 1 mg i.v.
Kŕče	Diazepam 5–10 mg i.v., pomalé podanie. Možné opakovať každých 15 min do max. dávky 30 mg. Riziko apnoe, bradykardie a hypotenzie.

KL – kontrastná látka, FR – fyziologický roztok, i.m. – intramuskulárne, i.v. – intravenózne, DK – dolné končatiny

Literatúra

Rašiová M, Schlager O, Heiss C, Brodmann M, Olinic DM, Boc V, Buso G, Belch J, Mazzolai L, Madaric J. Adverse reactions after intravascular iodinated contrast media administration and their management. Vasa. 2024;53(3):193-203.