

VILNIAUS UNIVERSITETAS MEDICINOS FAKULTETAS  
INFEKCINIŲ, KRŪTINĖS LIGŲ, DERMATOVENEROLOGIJOS IR ALERGOLOGIJOS KLINIKA

PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJOS JODO  
KONTRASTINĖMS MEDŽIAGOMS: PACIENTŲ IŠTYRIMAS  
IR GYDYMAS

Vilnius

2017

Mokymo priemonė “Padidėjusio jautrumo reakcijos jodo kontrastinėms medžiagoms: pacientų ištyrimas ir gydymas” parengtos siekiant atsakyti į dažniausiai iškylančius klausimus apie jodo kontrastinių medžiagų sukeltą padidėjusio jautrumo reakcijas, jų rizikos veiksnius, diagnostiką bei profilaktiką. Šis leidinys skiriamas įvairių specialybių gydytojams, rezidentams bei medicinos studijų programų studentams.

Apsvarstė ir rekomendavo išleisti Vilniaus universiteto

Medicinos fakulteto taryba 2016-12-19, protokolo Nr. (1.1)150000-TP-(620).

**Recenzavo:**

Prof.habil.dr. A.E.Tamošiūnas (VU Radiologijos, branduolinės medicinos ir medicinos fizikos katedra)

**Mokymo priemonę parengė:**

doc. L. Malinauskienė - Vilniaus Universitetas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

med.m.dr. A. Chomičienė - Vilniaus Universitetas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

med.m.dr. V. Kvedarienė - Vilniaus Universitetas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

K. Linauskienė - Vilniaus Universitetas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

K. Černiauskas - Vilniaus Universitetas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

N. Stirbienė – Vilniaus Universitetas, Vaikų ligų klinika.

R. Stankevičiūtė - Vilniaus Universitetas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

E. Žilėnaitė – Medicinos fakultetas, Vilniaus Universitetas.

doc. A. Blažienė - Vilniaus Universitetas, Infekcinių, krūtinės ligų, dermatovenerologijos ir alergologijos klinika, Pulmonologijos ir alergologijos centras.

## TURINYS

<b>1. SANTRUMPOS</b> .....	3
<b>2. PRATARMĖ</b> .....	4
<b>3. ĮVADAS</b> .....	4
<b>4. JODO KONTRASTINĖS MEDŽIAGOS</b> .....	5
<b>5. EPIDEMIOLOGIJA</b> .....	6
<b>6. PATOFIZIOLOGIJA</b> .....	6
<b>7. KLINIKINIAI SIMPTOMAI</b> .....	7
7.1. Greito tipo reakcijos.....	7
7.2. Lėto tipo reakcijos.....	7
7.3. Toksinės ir nespecifinės reakcijos.....	7
<b>8. RIZIKOS VEIKSNIAI</b> .....	9
<b>9. KRYŽMINĖS REAKCIJOS</b> .....	10
<b>10. DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS</b> .....	11
<b>11. DIAGNOSTINIAI TYRIMAI</b> .....	11
11.1. Odos testai.....	12
11.2. Tyrimai in vitro .....	14
<b>12. GYDYMAS</b> .....	14
<b>13. PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ JODO KONTRASTINĖMS MEDŽIAGOMS PROFILAKTIKA</b> .....	15
<b>14. LITERATŪRA</b> .....	17

## 1. SANTRUMPOS

BAT – bazofilų aktyvacijos testas.

GKS – gliukokortikosteroidai.

IgE – imunoglobulinas E.

IL – interleukinas.

ĮR – į raumenis.

ĮV – į veną.

JKM – jodo kontrastinės medžiagos.

NR – nepageidaujamos reakcijos.

ODM – odos dūrio mėginiai.

OLM – odos lopo mėginiai.

sIgE – specifiniai imunoglobulinai E.

## PRATARMĖ

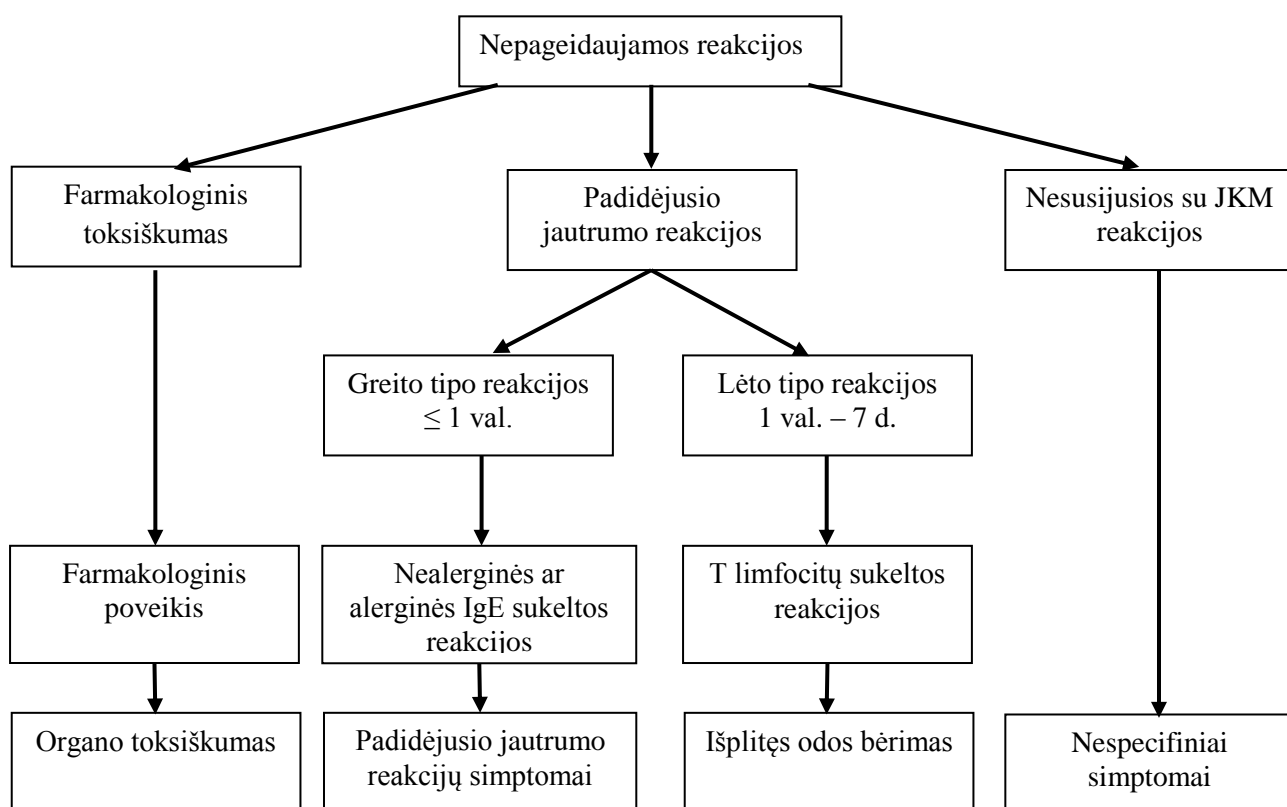
Jodo kontrastinės medžiagos radiologinių tyrimų metu naudojamos paryškinti anatomines ribas bei normalius ir patologinius radinius. Nors jos yra chemiškai inertiškos ir laikomos saugiomis, vis dėl to gali sukelti įvairaus sunkumo padidėjusio jautrumo reakcijų. Pirmą kartą jodo kontrastinės medžiagos medicinoje buvo pradėtos naudoti XX a. pradžioje [1-3]. Tuo metu jų naudojimas buvo ribotas dėl prastų rentgenokontrastinių savybių ir didelio toksiškumo [4, 5]. Tačiau gerėjant jodo kontrastinių medžiagų savybėms ir mažėjant toksiškumui, jų naudojimas palaipsniui augo ir šiuo metu per metus pasaulyje atliekama apie 75 milijonai radiokontrastinių tyrimų [6, 7].

Lietuvių kalba nebuvo išleista praktinių rekomendacijų gydytojams šia tema, taigi šiuo leidiniu tikimės atsakyti į dažniausiai iškylančius klausimus apie jodo kontrastinių medžiagų sukeltas padidėjusio jautrumo reakcijas, jų rizikos veiksnius, diagnostiką bei profilaktiką. Šis leidinys skiriamas įvairių specialybių gydytojams, rezidentams bei medicinos studentams.

## ĮVADAS

Jodo kontrastinės medžiagos yra chemiškai inertiškos ir laikomos saugiomis, tačiau daliai pacientų gali pasireikšti įvairaus sunkumo nepageidaujamos reakcijos (NR). NR pagal savo patogenezinį mechanizmą gali būti skirstomos į alergines ir nealergines padidėjusio jautrumo reakcijas, toksines reakcijas ir reakcijas, nesusijusias su jodo kontrastinių medžiagų naudojimu (1 pav.), o pagal sunkumą į lengvas, vidutinio sunkumo ir sunkias (pavoingas gyvybei). Padidėjusio jautrumo reakcijos pagal atsiradimo laiką gali būti greito tipo (ūmios), atsirandančios per 1 val. po jodo kontrastinės medžiagos skyrimo, ir lėto tipo – pasireiškiančios po 1 val. – 7 parų [8, 9].

**1 pav. Nepageidaujamų reakcijų jodo kontrastinėms medžiagoms klasifikacija.** JKM – jodo kontrastinės medžiagos; IgE – imunoglobulinas E. [9].

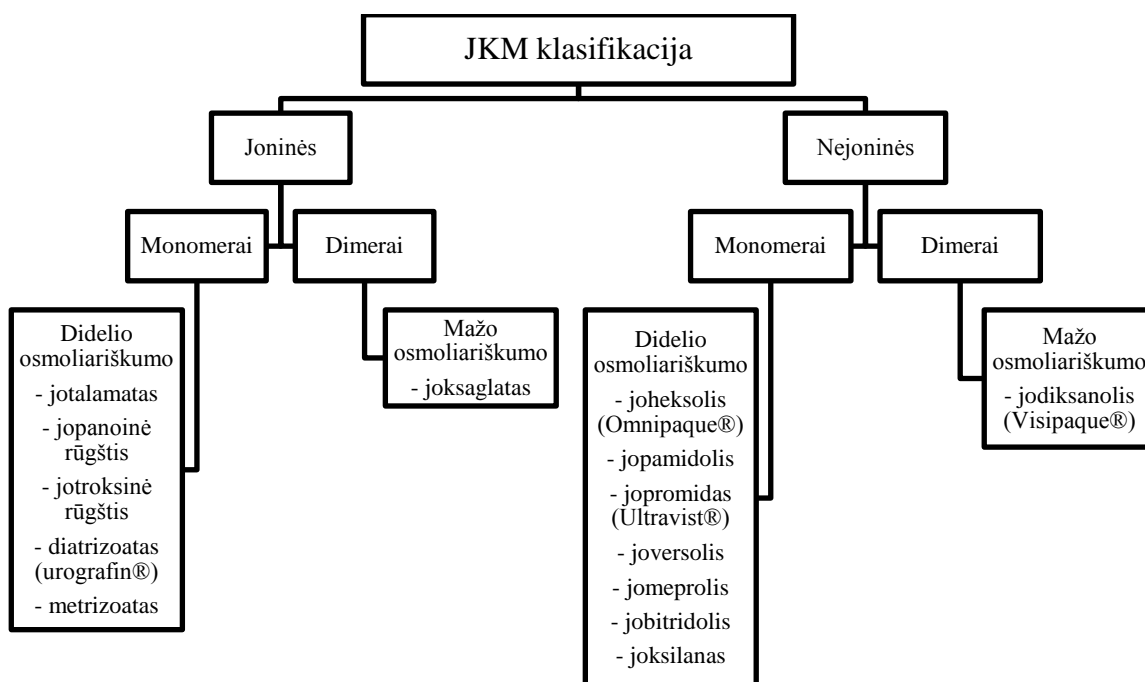


## JODO KONTRASTINĖS MEDŽIAGOS

Šiuo metu naudojamos jodo kontrastinės medžiagos yra 2,4,6-trijodbenzeno cheminiai dariniai su skirtingomis šoninėmis grandinėmis 1-oje, 3-ioje, ir 5-oje pozicijose bei įvairiu benzeno žiedų skaičiumi. Nuo molekulės dydžio ir jodo koncentracijos priklauso jodo kontrastinės medžiagos klampumas, kuris yra tiesiogiai susijęs su lėto tipo NR [10]. Klampumą galima sumažinti šildant – leidžiama jodo kontrastinė medžiaga turėtų būti kūno temperatūros [11].

Jodo kontrastinės medžiagos klasifikuojamos pagal fizines bei chemines savybes – osmoliariškumą (lyginama su kraujo plazma), jonizaciją tirpale bei cheminę struktūrą [12]. Išskiriamos keturios jodo kontrastinių medžiagų klasės: didelio osmoliariškumo joniniai monomerai (seniausi, jų naudojimas šiuo metu ribotas dėl didelės NR rizikos), mažo osmoliariškumo joniniai dimerai, mažo osmoliariškumo nejoniniai monomerai ir izoosmosiniai ar nejoniniai dimerai [13]. Jodo kontrastinių medžiagų klasifikacija pateikiama 2 pav.

**2 pav. Jodo kontrastinių medžiagų klasifikacija** [pagal 10].



*JKM – jodo kontrastinės medžiagos.*

Suleidus jodo kontrastinės medžiagos į veną, 70 proc. suleistos dozės per 2 - 5 min. iš kraujo plazmos difuzijos būdu patenka į ekstraląstelinį tarpą. Taip pat vyksta difuzija ir priešinga kryptimi. Pusiausvyra tarp kraujo plazmos ir audinių nusistovi praėjus maždaug 2 val. po injekcijos. Jodo kontrastinės medžiagos organizme nemetabolizuojamos ir filtruojamos pro glomerulus nereabsorbuojant inkstų kanalėliuose. Nenutrūkstama jodo kontrastinės medžiagos eliminacija iš kraujo plazmos į šlapimą prasideda nuo suleidimo momento. Inkstai yra pagrindinis jodo kontrastinės medžiagos šalinimo organas (tik mažiau nei 1 proc. suleistos jodo kontrastinės medžiagos pašalinamas ne per inkstus). Esant normaliai inkstų funkcijai, eliminacijos pusperiodis yra apie 90 – 120 min. 75 proc. suleistos jodo kontrastinės medžiagos su šlapimu pašalinama per 4 val. Pacientams, turintiems inkstų funkcijos nepakankamumą ir sumažėjusį glomerulų filtracijos greitį, jodo kontrastinės medžiagos išskyrimas per inkstus pailgėja ir gali tęstis kelias savaites.

## EPIDEMIOLOGIJA

NR dažnis, atliekant radiokontrastinius tyrimus, įvairių autorių duomenimis svyruoja nuo 0,16 iki 12,66 proc. skiriant jonines jodo kontrastines medžiagas, ir nuo 0,03 iki 3 proc. skiriant nejonines jodo kontrastines medžiagas [14 - 16]. Alerginės padidėjusio jautrumo reakcijos pasitaiko 1 iš 170 000 tiriamųjų (0,05-1 proc.) [14, 17].

Nuo 1970 m., kai buvo pradėtos naudoti nejoninės mažo osmoliariškumo jodo kontrastinės medžiagos, greito tipo NR dažnis ženkliai sumažėjo. Paskutinį dešimtmetį stebima lėto tipo NR didėjimo tendencija – šiuo metu tokio tipo reakcijos yra dažnesnės nei greito tipo [18]. Dažniausiai tiek greito, tiek ir lėto tipo NR sukelia jomeprolis ir jodiksanolis [19, 20]

NR paprastai yra lengvos ar vidutinio sunkumo. Sunkios reakcijos pasitaiko iki 0,4 proc. pacientų ir yra dažnesnės, skiriant jonines (0,1-0,4 proc.) nei nejonines jodo kontrastines medžiagas (0,02 – 0,04 proc.) [21 - 24]. Mirtingumas yra 1-3 atvejai 100 000 pacientų per metus ir nepriklauso nuo jodo kontrastinės medžiagos jonizacijos laipsnio [16, 25].

## PATOFIZIOLOGIJA

NR į jodo kontrastines medžiagas pagal savo atsiradimo laiką nuo preparato suleidimo skirstomos į greito tipo (ūmias), atsirandančias per 1 val. po jodo kontrastinės medžiagos suleidimo ir lėto tipo reakcijas, pasireiškiančias per 1 val. – 7 paras [8, 9].

Iki šiol buvo manoma, kad greito tipo reakcijos yra išimtinai nealerginės kilmės ir sukeltos nespecifinio histamino atsipalaidavimo [26], tačiau daugėja įrodymų, kad dalis greito tipo NR gali būti sukeltos specifinių imunologinių mechanizmų [27, 28, 29]. Keleto klinikinių tyrimų metu buvo nustatyti specifiniai imunoglobulinai E (sIgE) prieš jodo kontrastines medžiagas [27, 30]. Taip pat pastebimas kryžminis reaktyvumas tarp skirtingų jodo kontrastinių medžiagų [10].

Nealerginės kilmės greito tipo reakcijose dalyvauja keletas mechanizmų: tiesioginis poveikis ląstelių membranoms (tikėtina dėl jodo kontrastinės medžiagos osmoliariškumo [31]), komplemento sistemos aktyvacija [32] ir padidėjęs bradikinino susidarymas [33]. Pacientams NR metu nustatoma padidėjusi histamino ir triptazės koncentracija kraujo serume, kurios dydis tiesiogiai koreliuoja su reakcijos sunkumu [34]. Vis dėlto šie radiniai nepatvirtina, kad reakcija buvo sukelta sIgE, o tik nurodo, kad patogenezėje dalyvauja putliosios ląstelės ir bazofilai [27, 35].



Manoma, kad lėto tipo NR išsivystyme dalyvauja T limfocitai. Padidėjęs jų kiekis randamas kraujyje ir odoje [36, 37], pacientams dažnai būna teigiami odos lopo testai su jodo kontrastinėmis medžiagomis, stebimos vėlyvos teigiamos įodinių testų reakcijos į jodo kontrastines medžiagas [38 - 56].

## KLINIKINIAI SIMPTOMAI

Padidėjusio jautrumo reakcijos pasireiškia nepriklausomai nuo jodo kontrastinės medžiagos kiekio ir infuzijos greičio. Dažniausiai pažeidžiamas organas tiek greito, tiek ir lėto tipo reakcijų metu yra oda. 1 ir 2 lentelėse pateikiami apibendrinti greito ir lėto tipo NR klinikiniai simptomai, ūmių NR klasifikacija.

### 1 lentelė. Ūmių ir lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijų jodo kontrastinėms medžiagoms klinikiniai simptomai [9].

Ūmios reakcijos	Lėto tipo reakcijos
Niežulys	Niežulys
Dilgėlinė	Dilgėlinė
Angioedema	Angioedema
Odos paraudimas	Egzantema (makulinis, eriteminis makulopapulinis bėrimas)
Pykinimas, viduriavimas, pilvo spazmai	Mažoji daugiaformė eritema
Rinitas (čiaudulys, rinorėja)	Fiksuotas medikamentinis bėrimas
Užkimęs balsas, kosulys	Stevenso – Johnsono sindromas
Dusulys (bronchospazmas, gerklų edema)	Toksinė epidermio nekrolizė
Hipotenzija, tachikardija, aritmijos	Vaskulitas
Kardiovaskulinis šokas	
Širdies sustojimas	
Kvėpavimo sustojimas	

### 2 lentelė. Ūmių reakcijų, naudojant jodo kontrastines medžiagas, klasifikacija.

<b>I LENGVOS</b>	
- Požymiai ir simptomai riboti, neplinta.	
a. Padidėjusio jautrumo reakcijos	b. Toksinės ir vazovagalinės
Ribota dilgėlinė/niežulys	Pykinimas, vėmimas
Ribota odos edema	Praeinantis paraudimas, šiluma, drebulys
Tik gerklės “niežulys/draskymas“	Galvos skausmas/ svaigimas/ nerimas/ pakitęs skonis
Nosies užburkimas	Nežymi arterinė hipertenzija
Čiaudulys/ konjunktyvitas/rinorėja	Vazovagalinė reakcija, praeinanti savaime
<b>II VIDUTINĖS</b>	
- Požymiai ir simptomai yra labiau išreikšti, negydomi neišnyksta	
- Negydomos reakcijos gali tapti sunkiomis.	
a. Padidėjusio jautrumo reakcijos	b. Toksinės ir vazovagalinės
Generalizuota dilgėlinė/niežulys	Užsitęsęs pykinimas/ vėmimas
	Žymus kraujospūdžio pakilimas

Generalizuota eritema, esant stabiliems gyvybiniams rodikliams Veido edema be dusulio Spaudimas gerklėje ar užkimimas (be dusulio) Švokštimas/ bronchospazmas (lengvas, be hipoksijos)	Izoliuotas krūtinės skausmas Vazovagalinė reakcija, kuriai reikalingas gydymas
<b>III SUNKIOS</b> - Požymiai ir simptomai yra labiau išreikšti, reikalingas gydymas. - Negydomos reakcijos sunkėja.	
a. Padidėjusio jautrumo reakcijos	b. Toksinės ir vazovagalinės
Generalizuota edema ar veido edema su dusuliu Difuzinė eritema su hipotenzija Gerklų edema su stridoru ir/ar hipoksija Švokštimas/ bronchospazmas, žymi hipoksija Anafilaksinis šokas (hipotenzija ir tachikardija)	Vazovagalinė reakcija, rezistentiška gydymui Aritmija Traukuliai Hipertenzinė krizė

### *Greito tipo reakcijos*

Dažniausi greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų simptomai yra niežulys ir lengva dilgėlinė, pasireiškiantys iki 70 proc. pacientų. Sunkesnių reakcijų metu pacientai gali skųstis dusuliu, pykinimu, vėmimu, gali būti hipotenzija. Sunkiausios padidėjusio jautrumo reakcijos yra anafilaksinis šokas ar ūminis koronarinis sindromas (pvz., Kounis sindromas) [56]. Reakcijų sunkumas gali būti vertinamas pagal Ringo ir Messmerio klasifikaciją (3 lentelė).

### **3 lentelė. Ūmių padidėjusio jautrumo reakcijų jodo kontrastinėms medžiagoms sunkumo klasifikacija [89].**

Laipsnis	Simptomai			
	Oda	Virškinimo sistema	Kvėpavimo takai	Kraujotakos sistema
<b>I</b>	Niežulys Paraudimas Dilgėlinė Angioedema			
<b>II</b>	Niežulys Paraudimas (ne būtina) Dilgėlinė Angioedema	Pykinimas Pilvo spazmai	Rinorėja Užkimęs balsas Dusulys	Tachikardija (padažėjimas > 20 k./min.)
<b>III</b>	Niežulys Paraudimas (ne būtina) Dilgėlinė Angioedema	Vėmimas Pasituštinimas Viduriavimas	Gerklų edema Brochospazmas Cianozė	Hipotenzija (sumažėjimas > 20 mmHg) Aritmija Šokas
<b>IV</b>	Niežulys Paraudimas (ne būtina) Dilgėlinė Angioedema	Vėmimas Pasituštinimas Viduriavimas	Kvėpavimo sustojimas	Kraujotakos sustojimas

### *Lėto tipo reakcijos*

Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos dažniausiai yra lengvos ar vidutinio sunkumo. Paprastai pažeidžiama oda: pacientą vargina niežtintis eriteminis makulopapulinis bėrimas (30 - 90 proc. atvejų), rečiau – vėliau atsirandanti dilgėlinė ir/ar angioedema (40 – 60 proc.) [10]. Retai gali būti stebimas kontaktinis dermatitas, fiksuotas medikamentinis bėrimas. Literatūroje aprašytos ir sunkios bei retos odos reakcijos, tokios kaip toksinė epidermio nekrolizė, Stevenso-Johnsono sindromas, ūminė generalizuota egzanteminė pustuliozė, vaskulitas [9, 20].

### *Toksinės ir nespecifinės reakcijos*

Toksinės ir vazovagalinės reakcijos po jodo kontrastinės medžiagos suleidimo dar vadinamos fiziologinėmis. Fiziologinės reakcijos, pvz., pykinimas, vėmimas, šilumos pojūtis, drebulys, galvos skausmas, svaigimas, pakitęs skonis, kraujospūdžio padidėjimas, yra susijusios su specifine jodo kontrastinės medžiagos molekulės struktūra, kuri lemia tiesioginį chemotoksiškumą, osmotoksiškumą (nepageidaujamas hiperosmoliariškumo poveikis) ar preparato molekulės jungimąsi prie tam tikrų endogeninių baltymų. Fiziologinių reakcijų atsiradimas dažniausiai priklauso nuo jodo kontrastinės medžiagos dozės, koncentracijos bei infuzijos greičio. Aritmijos, susilpnėjusi miokardo kontrakcija, kardiogeninė plaučių edema, traukuliai – labai retos, sunkios fiziologinės reakcijos į jodo kontrastinę medžiagą. Jos susijusios su jodo kontrastinės medžiagos hiperosmoliariškumu ir/ar kalcio sujungimu, kuris lemia funkcinę hipokalcemiją. Kardiologinės NR dažniau įvyksta angiografijos metu nei skiriant jodo kontrastinę medžiagą į veną.

Vazovagalinės reakcijos yra santykinai dažnos. Joms būdinga hipotenzija su bradikardija. Tiksliai šių reakcijų patogenezė nežinoma. Manoma, jog jų išsivystymui yra svarbus padidintas klajoklio nervo (lot. *nervus vagus*) tonusas. Padidėjęs klajoklio nervo tonusas slopina širdyje esančių sinuatrialinio ir atrioventrikulinių mazgų aktyvumą, atrioventrikulinės jungties laidumą bei sukelia periferinę vazodiliataciją. Vazovagalinės reakcijos gali būti susijusios su paciento nerimu ir išsivystyti jau pasirašant sutikimą, duriant adatą arba kateterį jodo kontrastinės medžiagos injekcijai ar leidžiant jodo kontrastinę medžiagą. Tokios reakcijos dažniausiai pasireiškia baimės jausmu ir prakaitavimu. Nors dauguma vazovagalinių reakcijų yra lengvos ir praeina savaime, vis dėlto rekomenduojama atidžiai stebėti pacientą, kol simptomai visiškai išnyks.

## RIZIKOS VEIKSNIAI

Greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijos skiriant jodo kontrastines medžiagas dažniausiai stebimos 20-50 m. amžiaus pacientams, tačiau sunkesnė eiga būna vyresnio amžiaus žmonėms [57]. Nepageidaujamų reakcijų eigą taip pat sunkina mastocitozė, virusinė infekcija jodo kontrastinės medžiagos skyrimo metu ir autoimuninės ligos, tokios kaip sisteminė raudonoji vilkligė [58, 59]. Svarbiausias greito tipo NR rizikos veiksnys yra buvusi greito tipo reakcija. Tokiu atveju, pakartotinės reakcijos rizika yra 21 – 60 proc., kai skiriama ta pati arba panaši joninė jodo kontrastinė medžiaga [21, 60 - 62]. Kai tokiems pacientams skiriama nejoninė jodo kontrastinės medžiagos, sunkios reakcijos rizika sumažėja 10 kartų [62]. Šiuo metu nėra duomenų apie padidėjusio jautrumo reakcijų dažnį pakartotinai skiriant nejoninę jodo kontrastinę medžiagą, kai ankstesnė reakcija yra buvusi nejoninei jodo kontrastinei medžiagai [9]. Pacientams, patyrusiems greito tipo padidėjusio jautrumo reakciją, lėto tipo reakcijų rizika nepadidėja [63].

Atopiški pacientai (ypač sergantys keliomis alerginėmis ligomis) turi 2 kartus, o sergantieji bronchine astma – 5 kartus didesnę riziką greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų išsivystymui nei bendra populiacija. Padidėjusio jautrumo reakcijos dažniau stebimos moterims ir sergantiesiems kardiologinėmis, inkstų, hematologinėmis bei kitomis lėtinėmis ligomis [9, 57, 64, 65]. Nėra sutariama dėl betablokatorių reikšmės padidėjusio jautrumo reakcijos nuo jodo kontrastinės medžiagos rizikai. Vienų tyrimų duomenimis betablokatoriai didina riziką, kitų – ne. Tačiau sutariama, kad jų vartojimas apsunkina galimos anafilaksijos gydymą [57].

### 4 lentelė. Nepageidaujamų reakcijų jodo kontrastinėms medžiagoms rizikos veiksniai. [10].

<b>Greito ir lėto tipo reakcijų JKMs rizikos veiksniai</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>• Širdies kraujagyslių sistemos ligos</li><li>• Betaadrenoblokatorių naudojimas</li><li>• Bronchinė astma</li><li>• Gydymas interleukinu-2</li><li>• Padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje (&gt;200 mikromol/l)</li><li>• Sisteminės autoimuninės ligos (pvz, sisteminė raudonoji vilkligė)</li><li>• Buvusios sunkios alerginės reakcijos nuo kitų vaistų anamnezėje</li><li>• Ūmios virusinės infekcijos</li><li>• Mastocitozė</li></ul>

JKM – kontrastinės medžiagos; IL – interleukinas.

Lėto tipo padidėjusio jautrumo reakcijos 3 kartus dažniau pasireiškia skiriant izoosmosines (pvz., nejoninius dimerus) nei mažo osmoliariškumo jodo kontrastines medžiagas [63, 66]. Kiti rizikos veiksniai yra: anksčiau buvusi lėto tipo reakcija į jodo kontrastinę medžiagą, kitos alerginės ligos,

moteriška lytis, inkstų nepakankamumas, gydymas interleukino - 2 preparatais [67 - 70]. 4 lentelėje pateikiamas rizikos veiksnių apibendrinimas.

Dauguma gydytojų ir pacientų mano, kad alergija jodui ir jūros gėrybėms didina NR riziką jodo kontrastinėms medžiagoms, o pasireiškus reakcijoms į jodo kontrastines medžiagas, pacientas įvardijamas kaip „alergiškas jodui“. Literatūros duomenimis tiesioginio ryšio tarp alergijos jodo tirpalui, povidono jodido tirpalui ir padidėjusio jautrumo reakcijų jodo kontrastinėms medžiagoms nėra, nes reaguojama ne į pačią jodo molekulę, o į junginius, turinčius jodo, kurie savo struktūra yra visiškai skirtingi [59, 71, 72]. Taip pat nėra ryšio tarp alergijos jūros gėrybėms bei reakcijų į jodo kontrastines medžiagas. Jūros gėrybės sudėtyje turi jodo, tačiau jis nėra alergenai. Pagrindiniai vėžiagyvių alergenai yra tropomiozinai, kurie yra svarbūs raumenų susitraukimui baltymai ir nėra susiję su jodu [57, 71].

## KRYŽMINĖS REAKCIJOS

Pacientas, jautrus jodo kontrastinėms medžiagoms, gali reaguoti į kitus panašios struktūros preparatus [73]. Kryžminės reakcijos tarp jodo kontrastinių medžiagų dažnesnės lėto tipo alergines reakcijas patyrusiems pacientams [20] ir priklauso nuo cheminės preparato struktūros [74]. Dažniausios kryžminės reakcijos yra tarp jodiksanolio, joheksolio, jopentolio, joversolio ir jomeprolio [10] (žr. 5 lentelę).

### 5 lentelė. Kryžminės reakcijos tarp jodo kontrastinių medžiagų [10].

Stiprus ryšys	Dažna asociacija	Ribotas/abejotinas ryšys
Jodiksanolis (Visipaque®) Joheksolis	Jodiksanolis Joheksolis (Omnipaque®) Jopentolis Joversolis Jomeprolis	Joksgalatas Jopamidolis Jobitridolis Jopromidas (Ultravist®)

## DIAGNOZĖS FORMULAVIMAS

Toliau pateikiami diagnozių pavyzdžiai su Tarptautinės ligų klasifikacijos (TLK-10 AM) kodais:

- Nepatikslingas vaisto ar medikamento nepageidaujamas poveikis (T88.7);
- Anafilaksinis šokas dėl tinkamai vartojamo tinkamo preparato nepageidaujamo poveikio (T88.6);
- Vaistų ir medikamentų sukeltas išplitęs odos bėrimas (L27.0);

- Vaistų ir medikamentų sukeltas lokalus odos bėrimas (L27.1);
- Kita dilgėlinė (L50.8);
- Nepatikslinta alergija (T78.4);
- Kitas patikslintas specialus ištyrimas (Z01.8) (atliekant odos provokacinius mėginius).

Jau yra ruošiamas ir vienuoliktas Tarptautinės ligų klasifikacijos leidimas (TLK-11), kur bus platesnis ir specifiškesnis alerginių diagnozių kodavimas [75].

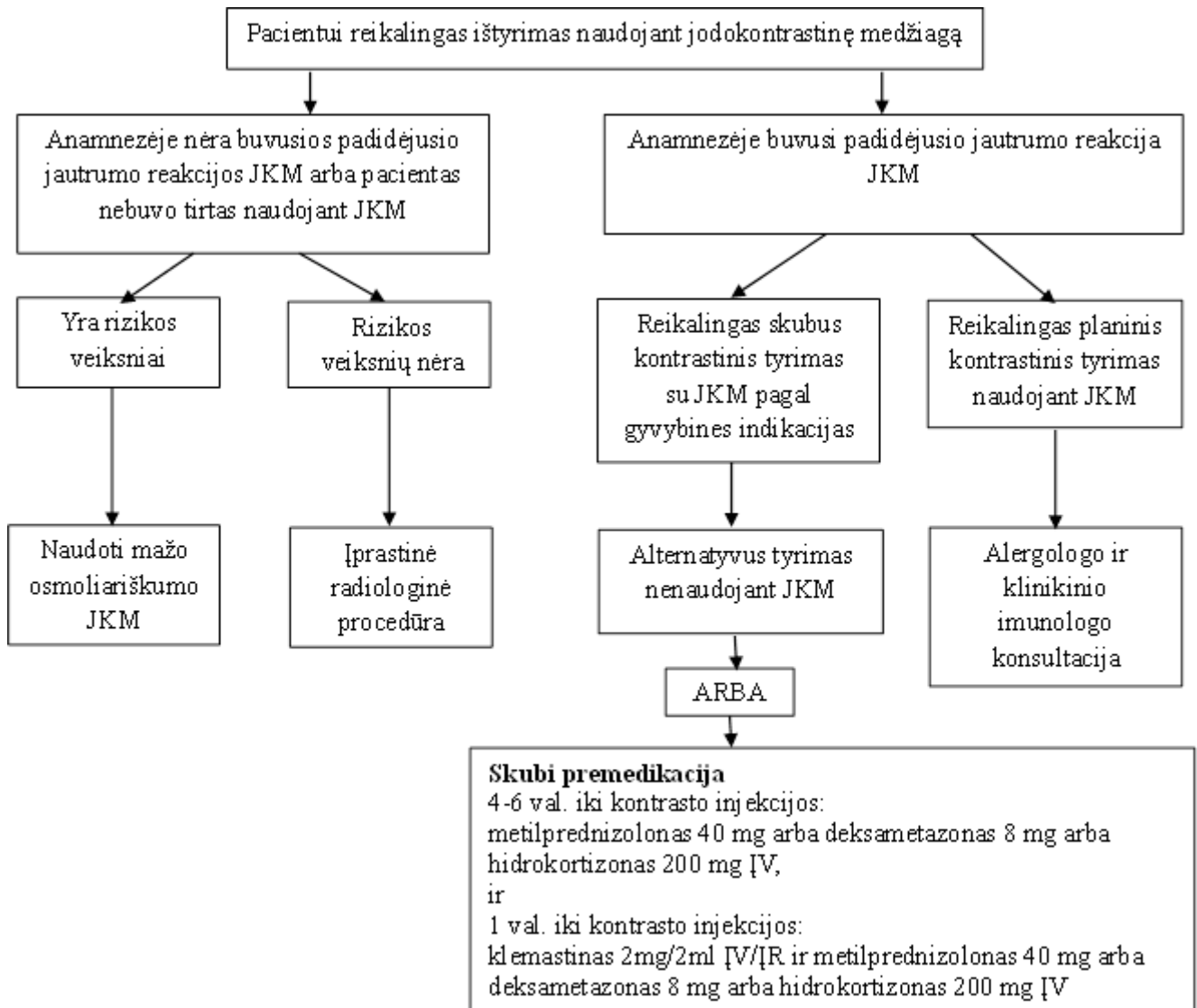
## DIAGNOSTINIAI TYRIMAI

Diagnostinių tyrimų pasirinkimas priklauso nuo to, kada pacientas tiriamas ir kokio tipo (greito ar lėto) reakcija buvo anamnezėje. Ūmiu periodu tiriama kraujo serumo triptazė, remisijoje – atliekami provokaciniai odos mėginiai ir tyrimai *in vitro*, pastarieji – daugiau mokslo tikslais. Kadangi diagnostinių mėginių jautrumas tiesiogiai priklauso nuo tyrimo laiko, ūmiu periodu siūloma atlikti triptazės kraujo serume tyrimą iki 3 val. po reakcijos [76], o provokacinius mėginius – pageidautina per 2 – 6 mėn. po įvykusios reakcijos [10]. Esant gyvybiniam būtinumui provokacinius mėginius galima atlikti po 1 sav. [28]. Triptazės koncentracija po reakcijos lyginama su bazine jos koncentracija kraujo serume (24 val. po buvusios NR) – esant  $\geq 2$  kartų padidėjimui galima įtarti anafilaksinę reakciją [77, 78].

Esant lėto tipo NR rekomenduojama atlikti bendrą kraujo tyrimą (vertinti dėl galimos eozinofilijos), biocheminius kraujo tyrimus (įvertinti kepenų bei inkstų funkciją) – šie tyrimai padeda nustatyti, ar nėra sisteminio pažeidimo [10].

Pacientui pasveikus po buvusios NR reikalinga alergologo ir klinikinio imunologo konsultacija dėl papildomo ištyrimo. Labai svarbu, kad būtų pateikiama išsami medicininė dokumentacija apie naudotas medžiagas ir įvykusią reakciją. Gydytojams alergologams ir klinikiams imunologams rekomenduojama naudoti Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos jautrumą vaistams tiriančios grupės ENDA (angl. *European Network of Drug Allergy*) sudarytą klausimyną, skirtą įvertinti buvusias NR po jodo kontrastinės medžiagos skyrimo (žr. 1 priedą). 3 paveiksle pateikiamas veiksmų algoritmas, kuomet pacientui yra reikalingas radiologinis ištyrimas su jodo kontrastine medžiaga.

**3 pav. Veiksmų algoritmas, kai pacientui reikalingas radiologinis ištyrimas, naudojant jodo kontrastines medžiagas (JKM).**



*Odos testai*

Po buvusios greito tipo NR atliekami odos dūrio (ODM) ir įodiniai testai su jodo kontrastine medžiaga, o po lėto tipo NR – įodiniai testai ir odos lopo mėginiai (OLM) (6-oje lentelėje pateikiamas alergologinio ištyrimo dėl įtariamo padidėjusio jautrumo jodo kontrastinėms medžiagoms apibendrinimas).

Ištyrimas dėl įvykusios ūmios NR į jodo kontrastinę medžiagą prasideda nuo ODM, kurie atliekami su neskiestomis jodo kontrastinėmis medžiagomis. Esant neigiamiems ODM atliekami įodiniai mėginiai su 1:10 praskiestomis medžiagomis [28,73]. Odos testų jautrumas yra 4,2 – 72 proc.

[12,19,28,79]. Manoma, kad toks didelis kintamumas, yra dėl atliktuose klinikiniuose tyrimuose naudotų skirtingų jodo kontrastinių medžiagų koncentracijų (įdiniai testai su neskiestomis jodo kontrastinėmis medžiagomis gali būti klaidingai teigiami), skirtingo intervalo po įvykusios NR ir paciento ištyrimo, skirtingų pacientų atrankos kriterijų ištyrimui, naudotos jodo kontrastinės medžiagos tipo (joninė ar nejoninė) [18]. Tuo tarpu įdinių testų specifiskumas greito tipo reakcijoms siekia 96 proc. [80].

**6 lentelė. Alergologinis ištyrimas dėl padidėjusio jautrumo jodokontrastinėms medžiagoms (KM).**

<p><b>1. Pagal anamnezę įvertinama buvusios nepageidaujamos reakcijos etiopatogenezė.</b></p> <p><b>2. Atliekami provokaciniai odos mėginiai:</b> Indikacijos mėginių atlikimui:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Įtariama alerginės kilmės reakcija.</li> <li>• Pacientai, nerimaujantys dėl galimų komplikacijų radiokontrastinio tyrimo metu (dėl buvusių nepageidaujamų reakcijų nuo jodo kontrastinių medžiagų, esančių rizikos veiksnių).</li> </ul> <p style="text-align: center;">Mėginiai pagal standartizuotus protokolus su KM</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Odos dūrio</li> <li>• Įdiniai</li> <li>• Odos lopo</li> </ul>
<p><b>3. Jeigu atlikus provokacinius odos mėginius gaunama teigiama reakcija, rekomenduojama naudoti alternatyvią KM arba tyrimas be KM.</b></p>
<p><b>4. Jeigu anamnezėje yra buvusi greito tipo vidutinio sunkumo/sunki padidėjusio jautrumo reakcija, skiriama premedikacija prieš planinę procedūrą:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 12 val. iki kontrasto injekcijos metilprednizolonas 32 mg arba prednizolonas 30 mg <i>per os</i></li> <li>• 2 val. iki kontrasto injekcijos metilprednizolonas 32 mg arba prednizolonas 30 mg <i>per os</i> ir klemastinas 1 mg (ar kitas H1 antihistamininis preparatas) <i>per os</i></li> </ul> <p>- <b>Svarbu:</b> jei dėl kokių nors priežasčių negalima vartoti medikamentų <i>per os</i>,</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 4-6 val. iki kontrasto injekcijos skiriamas metilprednizolonas 40 mg arba deksametazonas 8 mg arba hidrokortizonas 200 mg <i>IV</i> ir</li> <li>• 1 val. iki kontrasto injekcijos klemastinas 2 mg/2ml <i>IV/IR</i> ir metilprednizolonas 40 mg arba deksametazonas 8 mg arba hidrokortizonas 200 mg <i>IV</i>.</li> </ul>

Po buvusios lėto tipo NR rekomenduojami įdiniai testai ir OLM su jodo kontrastinėmis medžiagomis. Dėl saugumo, prieš atliekant įdinius testus pacientams taip pat reikėtų atlikti ODM su neskiestomis jodo kontrastinėmis medžiagomis [9]. Įdiniai testai atliekami su 1:10 praskiestomis (skiedimui naudojamas 0,9 proc. NaCl tirpalas) jodo kontrastinėmis medžiagomis. Pacientams



galimos vėlyvos teigiamos reakcijos į įodinius testus – mėginys tampa teigiamas po 1-3 d. [38, 40 – 42, 46, 49 - 51, 53, 54], todėl tiriant pacientus dėl lėto tipo NR įodinius mėginius reikėtų pakartotinai vertinti po 3 d. būtinai ir po 7 dienų priklausomai nuo buvusios klinikos. Mėginys vertinamas kaip teigiamas, jei mėginio vietoje atsiranda eritema su infiltracija arba egzemos tipo bėrimas.

OLM atliekami su neskiestomis jodo kontrastinėmis medžiagomis. Jų vertinimas nesiskiria nuo kitų odos lopo testų vertinimo – vertinama po 48, 72 ar 96 val. ir pageidautina po 7 parų. OLM yra specifiškas tyrimas (sveikiems tiriamiesiems atlikus odos lopo testus su neskiestomis jodo kontrastinėmis medžiagomis nestebėta klaidingai teigiamų rezultatų [46,50]), tačiau trūksta duomenų dėl šio tyrimo jautrumo. OLM yra mažiau jautrus nei įodinis mėginys, kuris stebimas iki trijų dienų [10].

#### *Tyrimai in vitro*

Keli skirtingi tyrėjai yra nustatę padidėjusią sIgE koncentraciją jodo kontrastinėms medžiagoms pacientams, kuriems yra buvusi ūmi NR [27, 30, 81, 82], tačiau teigiamų rezultatų skaičius labai skiriasi. Viename tyrime sIgE joksagalatui buvo nustatyti 47 proc. pacientų po buvusios greito tipo NR [30], tačiau prancūzų atliktame tyrime – sIgE joksagalatui ar joksitalamatui buvo rasti tik 2-3 proc. [83]. Šiuo metu sIgE jodo kontrastinėms medžiagoms yra atliekami tik mokslinių tyrimų tikslais ir nėra rekomenduojami kasdienei praktikai.

Kitas padidėjusio jautrumo reakcijų jodo kontrastinėms medžiagoms diagnostikai bandomas laboratorinis tyrimas yra bazofilų aktyvacijos testas (BAT). Šio tyrimo metu, atliekant tėkmės citometriją, yra nustatomi bazofilų aktyvacijos žymenys (CD45, CD18, CD63) [10]. Preliminarių klinikinių tyrimų duomenimis teigiamas BAT buvo nustatytas 62,5 proc. pacientų, kuriems padidėjusio jautrumo reakcijos nuo jodo kontrastinių medžiagų vėliau buvo patvirtintos atlikus įodinius ir provokacinius testus [19, 79, 84].

Provokaciniai intraveniniai testai šiuo metu atliekami tik keliuose alergologiniuose centruose Ispanijoje ir Prancūzijoje. Kol kas Europos alergologų ir klinikinių imunologų akademija rekomenduoja apsiriboti odos provokaciniais alerginiais mėginiais.

#### **GYDYMAS**

Greito tipo padidėjusio jautrumo reakcijų gydymas priklauso nuo atsiradusių simptomų ir jų sunkumo. Lengvos reakcijos dažniausiai praeina savaime arba skiriant simptominių gydymą, pvz., H1 antihistamininius vaistus, antiemetikus. Vidutinio sunkumo ir sunkios reakcijos gydomos kaip

anafilaksija (žr. 7 lentelę). Pirmo pasirinkimo vaistas tokioms reakcijoms gydyti yra adrenalinas: skiriama 0,3-0,5 mg injekcija į raumenis. Taip pat skiriami skysčiai į veną, deguonis, H1 antihistamininiai vaistai. Gliukokortikosteroidai yra neefektyvūs gydant anafilaksiją, kadangi pradeda veikti tik po kelių valandų [85]. Išsivysčius kardiopulmoniniam nepakankamumui, gaivinama pagal pirmosios pagalbos algoritmą [64]. Bet kuriuo atveju, atsiradus NR, jodo kontrastinės medžiagos leidimas turėtų būti nutrauktas. Kiekvieną pacientą dėl ūmių NR rekomenduojama stebėti 30 min. po atlikto radiokontrastinio tyrimo [86].

Lėto tipo reakcijų gydymas yra simptominis: skiriami peroraliniai H1 antihistamininiai vaistai, vietiniai ar sisteminiai gliukokortikosteroidai bei emolientai [63]. Kadangi šios reakcijos atsiranda vėliau, pacientas turėtų būti supažindintas su šių NR atsiradimo rizika ir žinoti, ką daryti šioms reakcijoms įvykus.

**7 lentelė. Skubi pagalba, įvykus anafilaksinei reakcijai.**

1.	Pašalinkite kontaktą su anafilaksiją sukėlusiu veiksniu.
2.	Įvertinkite paciento būklę: širdies veiklą, kraujotaką, kvėpavimą, sąmonę, odą, kūno svorį.
3.	Kvieskite pagalbą (pvz.: greitąją pagalbą, jei anafilaksija įvyko ne gydymo įstaigoje; specializuotą komandą, jei anafilaksija įvyko ligoninėje).
4.	Suleiskite <b>adrenaliną (epinefriną)</b> į raumenis (į šlaunies vidurinio trečdaliao priekinį šoninį paviršių), 1:1000 (1mg/ml) tirpalo 0,01mg/kg (suaugusiajam maksimali vienkartinė dozė 0,5mg, vaikui – 0,3mg). Užrašykite injekcijos laiką. Jeigu reikia, pakartokite injekciją po 5 – 15 minučių. Daugumai pakanka 1 – 2 injekcijų.
5.	Paguldykite ligonį ant nugaros ir pakelkite kojas. Jeigu yra kvėpavimo sutrikimo požymių ar vėmimas, paguldykite į kitą patogią padėtį.

3 – 5 veiksmus atlikite greitai ir vienu metu

6.	Duokite kvėpuoti deguonį (5 – 8 litrai/min.) per veido kaukę arba orofaringinį vamzdelį
7.	Punktuokite veną, sulašinkite 1 – 2 litrus izotoninio natrio chlorido tirpalo. Per pirmąsias 5 – 10 minučių lašinkite greitai 5 – 10 ml/kg suaugusiesiems, 10ml/kg - vaikams.
8.	Jeigu reikia, atlikite gaivinimą (būkite tam pasiruošę).
9.	Reguliariai/nuolat vertinkite širdies veiklą (arterinį kraujospūdį, širdies susitraukimų dažnį), kvėpavimą ir oksigenaciją.

## PADIDĖJUSIO JAUTRUMO REAKCIJŲ JODO KONTRASTINĖMS MEDŽIAGOMS PROFILAKTIKA

Siekiant išvengti padidėjusio jautrumo reakcijų į jodo kontrastines medžiagas svarbu įvertinti rizikos veiksnius ir atrinkti pacientus, kuriems tikėtinos sunkios reakcijos, pvz., anksčiau buvusi gyvybei pavojinga reakcija nuo jodo kontrastinių medžiagų, kelios alerginės ligos, ūmi bronchų obstrukcija ar astma, hipotenzija ar šokas dėl gretutinės ligos. Tokiems pacientams turėtų būti skiriamos mažo osmoliariškumo nejoninės jodo kontrastinės medžiagos, kadangi jos sukelia mažiau NR. Jei pacientui, anksčiau patyrusiam reakciją į jodo kontrastinę medžiagą, reikalingas tyrimas su kontrastavimu, rekomenduojama rinktis kitą jodo kontrastinės medžiagos preparatą [9, 57]. Taigi įvykus NR pacientas turėtų žinoti kokia medžiaga buvo naudojama tyrimo metu.

Premedikacijos vaidmuo prieš numatomą tyrimą su jodo kontrastine medžiaga yra ginčytinas. Literatūroje rašoma, kad premedikacija mažina lengvų greito tipo reakcijų riziką, tačiau jos efektyvumas apsaugant nuo vidutinio sunkumo – sunkių ūmių ar lėto tipo reakcijų nėra įrodytas [57, 87, 88]. Visada svarbu įvertinti jodo kontrastinės medžiagos skyrimo riziką ir naudą. Kartais jodo kontrastinės medžiagos skyrimo (su premedikacija) nauda viršija žalą didelės rizikos pacientui, kartais – situacija būna priešinga [9, 57].

Premedikacijos protokolų yra įvairių. Skiriami gliukokortikosteroidai vieni ar su H1 antihistamininiais vaistais į veną arba geriamo forma. Rekomenduojama ją pradėti likus ne mažiau kaip 6 val. iki tyrimo su jodo kontrastine medžiaga. Pavyzdžiui, Europos Urogenitalinės Radiologijos Organizacijos gairėse rekomenduojama premedikuojant skirti 30 mg prednizolono arba 32 mg metilprednizolono peroraliai 12 val. ir 2 val. prieš planuojamą procedūrą [9]. Atliekant skubų tyrimą, pvz., priėmimo skyriaus pacientams, rekomenduojama skirti gliukokortikosteroidus į veną ir kartoti dozę kas 4 val., kol bus atliktas tyrimas su jodo kontrastine medžiaga [57, 64]. H1 antihistamininių vaistų skyrimas kartu su gliukokortikosteroidais sumažina dilgėlinės, angioedemos ir kvėpavimo takų sistemos simptomų atsiradimo dažnį. 6 lentelėje pateikiamas vienas iš VUL SK siūlomų premedikacijos protokolų (5 lentelė).

Premedikacija gliukokortikosteroidais ir H1 antihistamininiais vaistais tik iš dalies apsaugo nuo padidėjusio jautrumo reakcijų, todėl gydytojai radiologai bei kitas tyrimus atliekantis medicininis personalas turėtų mokėti atpažinti bei gydyti išsivysčiusias padidėjusio jautrumo reakcijas bei turėti visas tam reikalingas priemones [31]. Be to, mažinant jodo kontrastinės medžiagos sukiamų NR riziką svarbus ir paciento nuraminimas, procedūros ir tikėtinų pojūčių paaiškinimas.

**1 priedas. Europos alergologijos ir klinikinės imunologijos akademijos jautrumą vaistams tiriančios grupės ENDA (angl. *European Network of Drug Allergy*) klausimynas, skirtas įvertinti buvusias NR po jodo kontrastinės medžiagos skyrimo.**

## LITERATŪRA

1. Strain WH, French JD, Jones GE. Iodinated organic compounds as contrast media for radiographic diagnoses; escape of pantopaque from the intracranial subarachnoid space of dogs. *Radiology*. 1946;47:47-50.
2. Chalecke WE, Jones GE, Miller LL, Steinhausen TB, Strain WH. Iodinated organic compounds as contrast media for radiographic diagnoses; experimental studies on emulsions of ethyl iodophenylundecylate (pantopaque). *Radiology*. 1947;49:131-6.
3. Jones GE, Grohowski AL, Robertson HD, Ramsey GH, Schilling JA, Strain WH. Iodinated organic compounds as contrast media for radiographic diagnoses; experimental studies on the visualization of the biliary tract. *Radiology*. 1948;51:225-36.
4. Shehadi WH. Clinical problems and toxicity of contrast agents. *AJR Am J Roentgenol*. 1966;97:762-71.
5. Knoefel PK. Radiopaque Diagnostic Agents. *Annu Rev Pharmacol Toxicol*. 1965;5:321-34.
6. Christiansen C. X-ray contrast media – an overview. *Toxicology*. 2005;209:185-7.
7. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol Allergy Clin North Am*. 2009;29:453-68.
8. Munechika H, Hiramatsu Y, Kudo S, Sugimura K, Hamada C, Yamaguchi K et al. A prospective survey of delayed adverse reactions to iohexol in urography and computed tomography. *Eur Radiol* 2003;13:185–194.
9. Brockow K, Christiansen C, Kanny G, Clément O, Barbaud A, Bircher A, Dewachter P, Guéant JL, Rodriguez Guéant RM, Mouton-Faivre C, Ring J, Romano A, Sainte-Laudy J, Demoly P, Pichler WJ. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy*. 2005;60:150-8.
10. Rosado A, Doña I, Cabañas R, Moya MC, García-Avilés C, García I, Martínez JI, Mielgo R, Ortega-Rodríguez N, Padial MA, Sánchez-Morillas L, Vila C, Moreno E, Torres MJ. Clinical practice guidelines for diagnosis and management of hypersensitivity reactions to contrast media. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2016; 26(3):144-155.
11. Ramírez Ribelles C, Sánchez Fuster MA, Pamies Guilabert J. Contrastes yodados de utilización en Radiología. *Radiologia*. 2014;56(Supl.1):12-20.
12. Trecka J, Schmidt C, Seitz CS, Bröcker EB, Gross GE, Trautmann A. Anaphylaxis to iodinated contrast material: Nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am J Roentgenol* 2008;190(3):666-670.
13. Morcos SK, Thomsen HS. Adverse reactions to iodinated contrast media. *Eur Radiol* 2001;11:1267-1275.
14. Newmark JL, Mehra A, Singla AK. Radiocontrast media allergic reactions and interventional pain practice--a review. *Pain Physician*. 2012;15:E665-75.
15. International Collaborative Study of Severe A. Risk of anaphylaxis in a hospital population in relation to the use of various drugs: an international study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2003;12:195-202.
16. Cochran ST. Anaphylactoid reactions to radiocontrast media. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2005;5:28-31.
17. Hong SC, ST. Immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media: Clinical manifestations, diagnosis, and treatment. [www.UptoDate.com](http://www.UptoDate.com) (Accessed December 2014).

18. Doña I, Barrionuevo E, Blanca-Lopez N, Torres MJ, Fernandez TD, Mayorga C, Canto G, Blanca M. Trends in hypersensitivity drug reactions: more drugs, more response patterns, more heterogeneity. *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2014;24:143-53; quiz 1 p following 53.
19. Salas M, Gomez F, Fernandez TD, Doña I, Aranda A, Ariza A, Blanca-López N, Mayorga C, Blanca M, Torres MJ. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy.* 2013;68:1203-6.
20. Gomez E, Ariza A, Blanca-Lopez N, Torres MJ. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2013;13:345-53.
21. 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;175:621–628.
22. Wolf GL, Arenson RL, Cross AP. A prospective trial of ionic vs nonionic contrast agents in routine clinical practice: Comparison of adverse effects. *Am J Roentgenol* 1989;152:939–944.
23. Palmer FJ. The RACR survey of intravenous contrast media reactions. Final report. *Australas Radiol* 1988;32:426–428.
24. 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. *Am J Roentgenol* 1991;156:825–832.
25. Pradubpongsa P, Dhana N, Jongjarearnprasert K, Janpanich S, Thongngarm T. Adverse reactions to iodinated contrast media: prevalence, risk factors and outcome—the results of a 3-year period. *Asian Pac J Allergy Immunol.* 2013;31:299-306.
26. Johansson SG, Hourihane JO, Bousquet J, Brujnzeel-Koomen C, Dreborg S, Haahtela T, Kowalski ML, Mygind N, Ring J, van Cauwenberge P, van Hage-Hamsten M, Wüthrich B. A revised nomenclature for allergy. An EAACI position statement from the EAACI nomenclature task force. *Allergy.* 2001;56:813-24.
27. Laroche D, Aimone-Gastin I, Dubois F, Huet H, Gérard P, Vergnaud MC, Mouton-Faivre C, Guéant JL, Laxenaire MC, Bricard H. Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology.* 1998;209:183-90.
28. Brockow K, Romano A, Aberer W, Bircher AJ, Barbaud A, Bonadonna P, Faria E, Kanny G, Lerch M, Pichler WJ, Ring J, Rodrigues Cernadas J, Tomaz E, Demoly P, Christiansen C. Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media - a European multicenter study. *Allergy.* 2009;64:234-41.
29. Goksel O, Aydın O, Atasoy C, Akyar S, Demirel YS, Misirligil Z, Baybek S. Hypersensitivity reactions to contrast media: prevalence, risk factors and the role of skin tests in diagnosis--a cross-sectional survey. *Int Arch Allergy Immunol.* 2011;155:297-305.
30. Mita H, Tadokoro K, Akiyama K. Detection of IgE antibody to a radiocontrast medium. *Allergy.* 199;53:1133-40.
31. Brockow K, Ring J. Anaphylaxis to radiographic contrast media. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2011;11:326-31.
32. Szebeni J. Hypersensitivity reactions to radiocontrast media: the role of complement activation. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2004;4:25-30.

33. Ring J, Arroyave CM, Frizler MJ, Tan EM. In vitro histamine and serotonin release by radiographic contrast media (RCM). Complement-dependent and -independent release reaction and changes in ultrastructure of human blood cells. *Clin Exp Immunol.* 1978;32:105-18.
34. Schwartz LB, Metcalfe DD, Miller JS, Earl H, Sullivan T. Tryptase levels as an indicator of mast-cell activation in systemic anaphylaxis and mastocytosis. *N Engl J Med.* 1987;316:1622-6.
35. Fernandez J, Blanca M, Moreno F, Garcia J, Segurado E, del Cano A, Aguilar F. Role of tryptase, eosinophil cationic protein and histamine in immediate allergic reactions to drugs. *Int Arch Allergy Immunol.* 1995;107:160-2.
36. Blanca M, Posadas S, Torres MJ, Leyva L, Mayorga C, Gonzalez L, Juarez C, Fernández J, Santamaria LF. Expression of the skin-homing receptor in peripheral blood lymphocytes from subjects with nonimmediate cutaneous allergic drug reactions. *Allergy.* 2000;55:998-1004.
37. Mayorga C, Pena RR, Blanca-Lopez N, Lopez S, Martin E, Torres MJ. Monitoring the acute phase response in non-immediate allergic drug reactions. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2006;6:249-57.
38. Brockow K, Kiehn M, Kleinheinz A, Vieluf D, Ring J. Positive skin tests in late reactions to radiographic contrast media. *Allerg Immunol (Paris)* 1999;31:49–51.
39. Yamauchi R, Morita A, Tsuji T. Fixed drug eruption caused by iopamidol, a contrast medium. *J Dermatol* 1997;24:243–245.
40. Watanabe H, Sueki H, Nakada T, Akiyama M, Iijima M. Multiple fixed drug eruption caused by iomeprol (Iomeron®), a nonionic contrast medium. *Dermatology* 1999;198:291–294.
41. Brockow K, Becker EW, Worret W-I, Ring J. Late skin test reactions to radiocontrast medium. *J Allergy Clin Immunol* 1999;104:1107–1108.
42. Kanzaki T, Sakagami H. Late phase allergic reaction to a CT contrast medium (iotrolan). *J Dermatol* 1991;18:528–531.
43. Schick E, Weber L, Gall H. Delayed hypersensitivity reaction to the non-ionic contrast medium iopromid. *Contact Dermatitis* 1996;35:312.
44. Gall H, Pillekamp H, Peter R-U. Late type allergy to the X-ray contrast medium Solustrast® (iopamidol). *Contact Dermatitis* 1999;40:248–250.
45. Otto K, Kaempgen E, Dummer W, Broecker E-B, Becker JC. Late-type allergy to Ultravist® (iopromid). *Allergy* 2003;58:261–262.
46. Kanny G, Marie B, Hoen B, Trechot P, Moneret-Vautrin DA. Delayed adverse reaction to sodium ioxaglic acid-meglumine. *Eur J Dermatol* 2001;11:134–137.
47. Rosado A, Canto G, Veleiro B, Rodríguez J. Toxic epidermal necrolysis after repeated injections of iohexol. *Am J Roentgenol* 2001;176:262–263.
48. Sedano E, Vega JM, Rebollo S, Callejo A, Asensio T, Almendros R. Delayed exanthema to nonionic contrast medium. *Allergy* 2001;56:1015–1016.
49. Erdmann S, Roos T, Merk HF. Delayed hypersensitivity reaction to the nonionic contrast medium ioversol. *Zeitschrift fur Haut- und Geschlechtskrankheiten* 2000;75:169–171.
50. Romano A, Artesani MC, Andriolo M, Viola M, Pettinato R, Vecchioli-Scaldazza A. Effective prophylactic protocol in delayed hypersensitivity to contrast media: report of a

- case involving lymphocyte transformation studies with different compounds. *Radiology* 2002;225:466–470.
51. Akiyama M, Nakada T, Sueki H, Fujisawa R, Iijima M. Drug eruption caused by nonionic iodinated X-ray contrast media. *Acad Radiol* 1998;5:S159–S161.
  52. Courvoisier S, Bircher AJ. Delayed-type hypersensitivity to a nonionic, radiopaque contrast medium. *Allergy* 1998;53:1221–1224.
  53. Christiansen C, Dreborg S, Pichler WJ, Ekeli H. Macular exanthema appearing 5 days after X-ray contrast medium administration. *Eur Radiol* 2002;12:S94–S97.
  54. Vernassiere C, Trechot P, Commun N, Schmutz J-L, Barbaud A. Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004;50:359–366.
  55. Sanchez-Perez J, F-Villalita MG, Ruiz SA, Garcia Diez A. Delayed hypersensitivity reaction to the non-ionic X-ray contrast medium Visipaque® (iodixanol). *Contact Dermatitis* 2003;48:167.
  56. Bohm I. Kounis syndrome in a patient with allergy to iodinated contrast media. *Int J Cardiol.* 2011;151:102-3.
  57. Schopp JG, Iyer RS, Wang CL, Petscavage JM, Paladin AM ir kt. Allergic reactions to iodinated contrast media: premedication consideration at risk. *Emerg Radiol* 2013;20:299-306.
  58. Pichler WJ, Yawalkar N, Britschgi M, Depta J, Strasser I, Schmid S et al. Cellular and molecular pathophysiology of cutaneous drug reactions. *Am J Clin Dermatol* 2002;3:229–238.
  59. Pichler WJ, Yawalkar N. Allergic reactions to drugs: involvement of T cells. *Thorax* 2000;55(Suppl. 2):561–565.
  60. Ansell G, Tweedie MC, West CR, Evans P, Couch L. The current status of reactions to intravenous contrast media. *Invest Radiol* 1980;15:S32–S39.
  61. Yocum MW, Heller AM, Abels RI. Efficacy of intravenous pretesting and antihistamine prophylaxis in radiocontrast media-sensitive patients. *J Allergy Clin Immunol* 1978;62:309–313.
  62. Wolf GL, Mishkin MM, Roux SG, Halpern EF, Gottlieb J, Zimmerman J et al. Comparison of the rates of adverse drug reactions. Ionic contrast agents, ionic agents combined with steroids, and nonionic agents. *Invest Radiol* 1991;26:404–410.
  63. Bellin MF, Stacul F, Webb JAW, Thomsen HS, Morcos SK ir kt. Late adverse reactions to intravascular iodine based contrast media: an update. *Eur Radiol* 2011;21:2305-2310.
  64. ACR Committee on Drugs and Contrast Media ACR Manual on contrast media. Version 9, 2013.
  65. Bumbacea RS, Petrutescu B, Bumbacea D, Strambu I. Immediate and delayed hypersensitivity reactions to intravascular iodine based radiocontrast media – an update. *Pneumologia* 2013;62(1):47-51.
  66. Pasternak JJ, Williamson EE. Clinical pharmacology, uses, and adverse reactions of iodinated contrast agents: A primer for the non-radiologist. *Mayo Clin Proc.* 2012;87(4):390-402.
  67. Hosoya T, Yamaguchi K, Akutsu T, Mitsuhashi Y, Kondo S, Sugai Y et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat Med* 2000;18:39–45.



68. Choyke PL, Miller DL, Lotze MT, Whiteis JM, Ebbitt B, Rosenberg SA. Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology* 1992;183:111–114.
69. Yoshikawa H. Late adverse reactions to nonionic contrast media. *Radiology* 1992;183:737–740.
70. Aoki Y, Takemura T. Allergies correlated to adverse reactions induced by non-ionic monomeric and ionic dimeric contrast media for contrast enhanced CT examination. *Jpn J Radiol Technol* 2002;58:1245–1251.
71. Schabelman E, Witting M. The relationship of radiokontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *J Emerg Medicine* 2010;39(5):701-707.
72. Scherer K, Harr T, Bach S, Bircher AJ. The role of iodine in hypersensitivity reactions to radio contrast media. *Clin Exp Allergy* 2010;40(3):468-475.
73. Kvedariene V, Martins P, Rouanet L, Demoly P. Diagnosis of iodinated contrast media hypersensitivity: results of a 6-year period. *Clin Exp Allergy*. 2006 Aug;36(8):1072-7.
74. Seitz CS, Pfeuffer P, Raith P, Brocker EB, Trautmann A. Radiocontrast media-associated exanthema: identification of cross-reactivity and tolerability by allergologic testing. *Eur J Radiol*. 2009;72:167-71.
75. Tanno LK, Calderon M, Sublett JL, Casale T, Demoly P; Joint Allergy Academies. Smoothing the transition from International Classification of Diseases, Tenth Revision, Clinical Modification to International Classification of Diseases, Eleventh Revision. *Allergy Clin Immunol Pract*. 2016 Aug 18. pii: S2213-2198(16)30271-9.
76. Mertes PM, Malinovsky JM, Jouffroy L; Working Group of the SFAR and SFA., Aberer W, Terreehorst I, Brockow K, Demoly P; ENDA.; EAACI Interest Group on Drug Allergy. Reducing the risk of anaphylaxis during anesthesia: 2011 updated guidelines for clinical practice. *J Investig Allergol Clin Immunol*. 2011;21(6):442-53.
77. Cardona Dahl V, Cabañes Higuero N, Montserrat Fernández Rivas M, Freijó Martín C, Guardia Martínez P, de la Hoz Caballer B, Lobera Labairu T, Nevot Falco S, Pascual Marcos C, Vega Castro A, Villarroel González P, Chivato Pérez T. Grupo de trabajo de la Guía GALAXIA de actuación en anafilaxia. [Guideline for the management of anaphylaxis]. *Med Clin (Barc)*. 2011;136:349-55.
78. G. Vaitėnas, L. Bagdonaitė, V. Kvedarienė. Serumo triptazė – anafilaksijos ir mastocitozės žymuo (žvalgomas tyrimas). *Laboratorinė medicina*. 2013, t. 15, Nr. 1(57), p. 45–49.
79. Dewachter P, Mouton-Faivre C, Felden F. Allergy and contrast media. *Allergy*. 2001;56:250-1.
80. Caimmi S, Benyahia B, Suau D, Bousquet-Rouanet L, Caimmi D, Bousquet PJ, Demoly P. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin Exp Allergy*. 2010;40:805-10.
81. Sweeney MJ, Klotz SD. Frequency of IgE mediated radio contrast dye reactions. *J Allergy Clin Immunol* 1983;71:147.
82. Laroche D, Namour F, Lefrancois C, Aimone-Gastin I, Romano A, Sainte-Laudy J et al. Anaphylactoid and anaphylactic reactions to iodinated contrast material. *Allergy* 1999;54:13–16.
83. Wakkars-Garritsen BG, Houwerziji J, Nater JP, Wakkars PJ. IgE-mediated adverse reactivity to a radiographic contrast medium. *Ann Allergy* 1976;36:122–126.

84. Torres MJ. Basophil activation test (BAT) in the diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media--reply. *Allergy*. 2013;68:1628-9.
85. Simons FER, Ardusso LR, Bilo MB, El-Gamal YM, Ledford DK ir kt. World Allergy Organisation anaphylaxis guidelines: Summary. *J Allergy Clin Immunol* 2011;127(3):587-593.e13.
86. Christiansen C. Hypersensitivity Reactions to Iodinated Contrast Media: An Update. In: WJ Pilcher, editor. *Drug Hypersensitivity*: Karger; 2007. p. 233-41.
87. Ramírez E, Tong HY, Fiandor A, Martín-Hervás C, Rivero D, Oñate M, Rueda C, Cabañas R, Moro M, Tapia M, Fernández A, Morón S, Herrero A, Garzón G, Quirce S, Frías J. Hypersensitivity reactions to contrast media injections: a nested case-control study. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2014;113:488-9 e5.
88. Kolbe AB, Hartman RP, Hoskin TL, Carter RE, Maddox DE, Hunt CH, Hesley GK. Premedication of patients for prior urticarial reaction to iodinated contrast medium. *Abdom Imaging*. 2014;39:432-7.
89. Demoly P, Kropf R, Bircher A, Pichler WJ. Drug hypersensitivity: questionnaire. *Allergy* 1999;54:999–1003.