

# **Reakcje niepożądane po zastosowaniu środków kontrastowych – aktualny stan wiedzy. Część 1. Charakterystyka środków kontrastowych, rodzaje i obraz kliniczny reakcji niepożądanych**

## **Side effects of contrast media – the current state of knowledge. Part 1. Characteristics of contrast media, types and clinical picture of side effects**

**Beata Sadowska, Agnieszka Lipiec**

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny

**Streszczenie:** W pracy przedstawiono aktualny stan wiedzy na temat reakcji niepożądanych po zastosowaniu środków kontrastowych; zarówno reakcji nadwrażliwości, jak i toksycznych. Omówiono m.in. obecnie stosowane jodowe środki kontrastowe i preparaty zawierające gadolin. Autorki odwołują się do wielu opublikowanych badań oceniających częstość występowania reakcji niepożądanych po zastosowaniu tych preparatów. Opisany został również obraz kliniczny i zarys patomechanizmu reakcji niepożądanych.

**Abstract:** Paper presents the current state of knowledge on side effects of radiographic contrast media; both hypersensitivity and toxic reactions. Iodinated and gadolinium-based contrast media are discussed. Authors refer to many published studies that assess the incidence of side effects to their administration. Clinical picture and pathomechanism of adverse reactions are also presented.

**Słowa kluczowe:** środki kontrastowe, jodowe środki kontrastowe, gadolin, nadwrażliwość, reakcje toksyczne

**Key words:** contrast media, iodinated contrast media, gadolinium-based contrast media, hypersensitivity, toxic reactions

### **Wstęp**

W celu polepszenia jakości obrazowania wewnętrznych narządów i struktur technikami wykorzystującymi promieniowanie radiologiczne powszechnie stosuje się środki kontrastowe [1, 2]. Do ich produkcji używa się jodu, gadolinu, baru (w postaci siarczanu), siarki (jako sześćiofluorku) oraz perflutrenu.

Jodowe środki kontrastowe (ICM, *iodinated contrast media*) wykorzystuje się w radiografii i tomografii komputerowej (CT, *computed tomography*) wzmocnionej kontrastem głównie w celach diagnostycznych, ale także terapeutycznych – np. w przez-

skórnej angioplastyce wieńcowej [1, 2]. Mogą być podawane dożylnie i dotętniczo, rzadziej zaś w formie rozcieńczonej, pozanaczyniowo, czyli dojelitowo, dopęcherzowo, domacicznie oraz w obrazowaniu ślinianek [3]. Preparaty zawierające gadolin (GBCM, *gadolinium-based contrast media*) stosuje się w badaniu metodą obrazowania rezonansu magnetycznego (MRI, *magnetic resonance imaging*). Siarczan baru od lat jest wykorzystywany w obrazowaniu przewodu pokarmowego. Gaz sześćiofluorek siarki oraz perflutren mogą być stosowane w obrazowaniu kontrastowym w ultrasonografii (USG, *ultrasonography*).

Uważa się, że środki kontrastowe rzadko wywołują reakcje niepożądane, a jeśli już one wystąpią, to są w większości łagodne i ustępują samoistnie lub po leczeniu [4]. Ocenia się jednak, że stanowią trzecią, po niesteroidowych lekach przeciwzapalnych oraz antybiotykach, przyczynę skórnych reakcji polekowych [5]. Reakcje niepożądane występują najczęściej po ekspozycji na ICM, a najrzadziej – po produktach wykorzystywanych do obrazowania w USG [6]. Uważa się, że ze względu na wzrastającą liczbę zabiegów z zastosowaniem kontrastu [7] częstość reakcji pokontrastowych będzie wzrastać [8]. Obliczono, że rocznie na świecie przeprowadza się ok. 75 mln procedur z zastosowaniem ICM [9, 10]. Tylko w USA 50–70% badań CT wykonuje się ze wzmocnionym kontrastem [11], ich bezwzględna liczba osiąga 30 mln rocznie [12]. Dodatkowo w tym samym czasie wykonuje się blisko 2 mln zabiegów cewnikowania serca [13].

Według najnowszych wytycznych Hiszpańskiego Towarzystwa Alergologii i Immunologii Klinicznej (*Spanish Society of Allergy and Clinical Immunology*) z 2016 r. dotyczących diagnozy i postępowania w reakcjach nadwrażliwości na środki kontrastowe reakcje niepożądane dzieli się na reakcje nadwrażliwości oraz reakcje toksyczne [10]. Do odrębnych działań niepożądanych po stosowaniu ICM należą zaburzenia funkcji tarczycy i nefropatia wywołana kontrastem (CIN, *contrast induced nephropathy*) [2, 10]. W przypadku GBCM rzadkim, ale najpoważniejszym działaniem niepożądanym, obserwowanym zwykle u chorych z uszkodzeniem nerek, jest nerkopochodne zwłóknienie uogólnione [6].

Każdorazowo podanie środka kontrastowego powinno następować w sytuacji, gdy nie ma innej możliwości diagnostycznej, i zostać przeprowadzone przez zespół przygotowany do udzielenia pierwszej pomocy w przypadku takiej konieczności [6]. Decyzja o podaniu kontrastu powinna być poprzedzona wywiadem w kierunku przeciwwskazań oraz występowania czynników ryzyka reakcji niepożądanych, co wiąże się z [6, 10, 14]:

- rozważeniem zastosowania premedykacji
- podaniem celowanego produktu
- wydłużeniem obserwacji pacjenta po podaniu środka
- przeprowadzeniem diagnostyki w kierunku nadwrażliwości (w wybranych przypadkach).

## Charakterystyka środków kontrastowych

### Jodowe środki kontrastowe

Wszystkie dostępne ICM są chemiczną modyfikacją pierścienia benzenowego, do którego są przyłą-

czone 3 atomy jodu tworzące 2,4,6-trijodobenzen [2]. Preparaty mogą się różnić osmolalnością, lepkością i składem jonowym; mogą mieć postać monomeru lub dimeru [2, 15]. Tabela 1 zawiera wykaz preparatów zarejestrowanych w Polsce i ich właściwości.

Wyróżnia się ICM: **wysokoosmolarne**, **niskoosmolarne** i **izoosmolarne**. Historycznie stosowane preparaty wysokoosmolarne cechowała osmolalność 1500–1800 mOsm/kg, czyli 5–8 razy wyższa niż osocza (290 mOsm/kg) [6]. Ze względu na niekorzystny profil bezpieczeństwa (odsetek działań niepożądanych wynoszący ok. 15%) zostały one całkowicie wyparte przez produkty niskoosmolarne [6]. Charakteryzują się one osmolalnością rzędu 600–850 mOsm/kg, tylko 2–3 razy wyższą niż osocze. Osmolalność preparatów izoosmolarnych odpowiada wartości dla osocza [1].

Podział ICM na **jonowe** i **niejonowe** wynika ze składu jonowego molekuł. Obecność anionowych i kationowych cząsteczek dołączonych do trijodobenzenu w jonowych ICM powoduje, że w roztworze komponenty anionowe i kationowe odłączają się, co powoduje niekorzystny wzrost osmolalności i co za tym idzie – częstsze działania niepożądane, podczas gdy neutralne elektrycznie preparaty niejonowe nie rozszczepiają się w roztworze [1]. Niejonowe monomery są klasyfikowane na podstawie zawartości jodu w miligramach w przeliczeniu na 1 ml roztworu, jako np. 240, 300 lub 370 mg/ml [15].

Jonowe i niejonowe ICM mogą być **monomerami** lub **dimerami**. Monomerem jest pojedynczy pierścień benzenowy z dołączonymi 3 atomami jodu, natomiast cząsteczka dimeru składa się z 2 pierścieni benzenowych połączonych kowalencyjnym wiązaniem i zawiera 6 atomów jodu [2, 16]. Jodiksanol to jedyny zarejestrowany niejonowy dimer, dostarcza on więc najwięcej atomów jodu w objętości roztworu i umożliwia najlepszy kontrast na zdjęciach rentgenowskich [17]. Może to być korzystne w sytuacjach, gdy istnieje potrzeba podania dużej ilości kontrastu, np. w angioplastyce wieńcowej, u chorych niestabilnych hemodynamicznie lub z uszkodzeniem nerek. Metaanaliza Dong i wsp. nie potwierdziła wyższości jodiksanolu nad niejonowymi monomerami w zakresie całkowitego ryzyka wystąpienia CIN, ale wykazała znamienne niższe ryzyko CIN przy podawaniu dotętniczym, co stawia jodiksanol w czołowie produktów preferowanych w procedurach kardiologicznych [18].

Z drugiej strony – dimery odznaczają się znaczną **lepkością**, związaną z oporem i szybkością przepływu kontrastu w tkankach [1]. Niejonowe dimery ze względu na największe rozmiary pojedynczych cząsteczek cechuje 2 razy większa lepkość niż niejonowe mo-

**Tabela 1.** Wykaz jodowych środków kontrastowych zarejestrowanych w Polsce i ich właściwości.

Preparat	Substancja czynna	Osmolarność mOsm/kg H <sub>2</sub> O 37°C	Lepkość 20°C lub 25°C mPa·s	Lepkość 37°C mPa·s	Rodzaj ICM	Moc
lomeron 200	lomeprol	362	3,1	2	niejonowy monomer	408 mg/ml (200 mg jodu/ml)
lomeron 250	lomeprol	435	4,9	2,9	niejonowy monomer	510 mg/ml (250 mg jodu/ml)
lomeron 300	lomeprol	521	8,1	4,5	niejonowy monomer	612 mg/ml (300 mg jodu/ml)
lomeron 350	lomeprol	618	14,5	7,5	niejonowy monomer	714 mg/ml (350 mg jodu/ml)
lomeron 400	lomeprol	726	27,5	12,6	niejonowy monomer	816 mg/ml (400 mg jodu/ml)
Omnipaque	lohexol	510	5,6	3,3	niejonowy monomer	518 mg/ml (240 mg jodu/ml)
Omnipaque	lohexol	640	11,6	6,1	niejonowy monomer	647 mg/ml (300 mg jodu/ml)
Omnipaque	lohexol	780	23,3	10,6	niejonowy monomer	755 mg/ml (350 mg jodu/ml)
Optiray 240	loversol	500	4,6	3	niejonowy monomer	509 mg/ml (240 mg jodu/ml)
Optiray 300	loversol	645	8,2	5,5	niejonowy monomer	636 mg/ml (300 mg jodu/ml)
Optiray 320	loversol	700	9,9	5,8	niejonowy monomer	678 mg/ml (320 mg jodu/ml)
Optiray 350	loversol	780	14,3	9	niejonowy monomer	741 mg/ml (350 mg jodu/ml)
Ultravist 300	lopromid	590	8,9	4,7	niejonowy monomer	623 mg/ml (300 mg jodu/ml)
Ultravist 370	lopromid	770	22	10	niejonowy monomer	769 mg/ml (370 mg jodu/ml)
Visipaque	lodixanol	290	11,3	5,8	niejonowy dimer	550 mg/ml (270 mg jodu/ml)
Visipaque	lodixanol	290	25,4	11,4	niejonowy dimer	652 mg/ml (320 mg jodu/ml)
Gastrografin	Meglumini amidotrizoas + Natrii amidotrizoas					660 mg + 100 mg/ml

nomery [1]. Można to częściowo zniwelować, ogrzewając produkt przed podaniem do temperatury 37°C [6].

Pod względem częstości występowania reakcji nadwrażliwości spośród ICM najbezpieczniejsze są niejonowe monomery [6].

### Preparaty zawierające gadolin

GBCM to związki chelatowe gadolinu, które po iniekcji dożylniej w stosunkowo małej ilości wykazują silne właściwości paramagnetyczne, co znalazło szerokie zastosowanie w badaniach rezonansu magnetycznego [19]. Do roku 2016 podano na świecie

ok. 200 mln dawek GBCM [20]. Wolne jony gadolinu Gd<sup>3+</sup> są toksyczne dla organizmu [19]. Po związaniu z organicznym ligandem tworzą cząsteczkę, która w stanie niezmienionym jest wydalana przez nerki, zanim dojdzie do uwolnienia wolnych jonów Gd<sup>3+</sup> do organizmu [19]. GBCM różnią się właściwościami termodynamicznymi wynikającymi z jonowości oraz budowy liniowej lub cyklicznej [21]. Uważa się, że preparaty cykliczne oraz jonowe są bardziej stabilne i wobec tego uwalniają mniej jonów Gd<sup>3+</sup> do tkanek [19]. W tabeli 2 przedstawiono produkty zarejestrowane w Polsce oraz ich właściwości.

**Tabela 2.** Wykaz środków kontrastowych zawierających gadolin zarejestrowanych w Polsce i ich właściwości.

Preparat	Substancja czynna	Osmolarność	Lepkość 37°C mPa·s	Moc	Jonowość	Budowa	Ryzyko NSF
Cyclolux	Kwas gadoterowy	1350	1,8	279,32 mg/ml	jonowy	cykliczny	niskie
Dotarem	Kwas gadoterowy	1350	2	279,32 mg/ml	jonowy	cykliczny	niskie
Gadovist 1,0	Gadobutrol	1603	4,96	604,72 mg/ml	niejonowy	cykliczny	niskie
ProHance	Gadoteridol	630	1,3	279,3 mg/ml	niejonowy	cykliczny	niskie
MultiHance	Kwas gadobenowy	1970	5,3	529 mg/ml	jonowy	liniowy	średnie
Primovist	Gadoksetynian sodu	688	1,19	181,43 mg/ml	jonowy	liniowy	średnie
Magnevist	Kwas gadopentetowy	1960	2,9	469 mg/ml	jonowy	liniowy	wysokie
OptiMARK	Gadowersetamid	1110	2	330,9 mg/ml	niejonowy	liniowy	wysokie

### Inne preparaty

Siarczan baru stosuje się w wizualizacji przewodu pokarmowego i można go podawać zarówno doustnie, jak i doodbytniczo [10]. Nie jest absorbowany w przewodzie pokarmowym, jednak wchłonięty przez uszkodzone jelito może spowodować powikłania. Jego podawanie jest więc przeciwwskazane w przypadku podejrzenia przerwania ciągłości przewodu pokarmowego, np. w niedrożności, perforacji, przetocze, zapaleniu otrzewnej, we wstrząsie septycznym i wrzodzącym zapaleniu jelita grubego [6]. W tych sytuacjach stosuje się pozanaczyniowo ICM.

Preparaty używane w Polsce w badaniach ultrasonograficznych należą do dwóch grup. Do pierwszej należy gaz sześćfluorek siarki, który po iniekcji dożylniej zostaje usunięty przez układ oddechowy. Wzmacnia on echogenność krwi w echokardiografii oraz w badaniu dopplerowskim oceniającym przepływ w naczyniach. Do drugiej grupy należy perflutren, utworzony przez lipidowe mikrosfery. Perflutren podawany dożylnie jako zawiesina stosowany jest w echokardiografii, a jako roztwór dyspersyjny zawieszony w 1% roztworze albuminy ludzkiej umożliwia zakontrastowanie lewej komory serca.

### Reakcje niepożądane

#### Rodzaje reakcji niepożądanych

Reakcje niepożądane (AR, *adverse reactions*) po zastosowaniu środków kontrastowych mogą być:

- **typu nadwrażliwości** – występują niezależnie od dawki kontrastu
- **toksyczne** – wynikają z niekorzystnego działania na organizm nadmiaru kontrastu.

Na podstawie wyników testów skórnych w badaniu wieloośrodkowym Brockow i wsp. szacują, że połowa reakcji nadwrażliwości może mieć podłoże immunologiczne [9]. Istotne, aby odróżnić reakcję nadwrażliwości od toksycznej, gdyż ta ostatnia nie wymaga rozważania premedykacji przy ponownej ekspozycji.

Ze względu na czas wystąpienia wyróżnia się [10, 22]:

- reakcje natychmiastowe (AC, *acute reaction*) – występujące do godziny od podania środka kontrastowego
- reakcje późne (DR, *delayed reaction*) – ujawniające się od godziny do tygodnia po podaniu środka kontrastowego.

Pierwsze obserwowane są zwykle w pracowniach radiologicznych i hemodynamicznych, natomiast drugie mogą pozostać niezdiagnozowane ze względu na późny czas wystąpienia, łagodny przebieg lub fakt, że ich pojawienie się może być kojarzone z inną przyczyną [7].

Według Europejskiej Akademii Alergologii i Immunologii Klinicznej (EAACI, *European Academy of Allergy and Clinical Immunology*) ze względu na nasilenie objawów nadwrażliwości AC należy oceniać w 4-stopniowej klasyfikacji Ring i Messmera [22]:

- Stopień I – obejmuje uogólnione objawy dotyczące skóry i/lub błony śluzowej.
- Stopień II – obejmuje łagodne reakcje systemowe.
- Stopień III – obejmuje zagrażające życiu reakcje systemowe.
- Stopień IV – obejmuje niewydolność sercowo-naczyniową lub oddechową [9].

W badaniu Brockow i wsp. w grupie chorych z objawami nadwrażliwości po ICM 76% pacjentów doświadczyło reakcji stopnia I lub II, 22% – stopnia III, a u 1,6% wystąpiła reakcja stopnia IV [9].

Kryterium podziału DR stanowi zastosowana interwencja [22] i dzieli się je na reakcje:

- łagodne – niewymagające leczenia i ustępujące samoistnie
- umiarkowane – wymagające interwencji farmakologicznej, ale nie hospitalizacji
- poważne – wymagające hospitalizacji.

Należy jednak zaznaczyć, że w znacznej części publikowanych badań stosowano powyższy podział AC, ale z różnymi definicjami punktów odcięcia [11, 23], co utrudnia bezpośrednie porównanie wyników.

### Reakcje typu natychmiastowego

Szacuje się, że 54–90% AR stanowią **reakcje typu nadwrażliwości** [24–26], a ich zdecydowana większość (76–90%) przebiega łagodnie [11, 23, 27]. Przebieg kliniczny AC jest podobny do przebiegu reakcji nadwrażliwości na leki i inne alergen, rzadko można udowodnić reakcję alergen/przeciwciała. Reakcje typu nadwrażliwości występują zwykle niezależnie od dawki i stężenia podanego środka kontrastowego [28]. 7 na 10 AC pojawia się w ciągu 5 min od ekspozycji [22]. Historycznie, ze względu na stosowanie preparatów wysokoosmolarnych, wszystkie postaci AR obserwowano częściej, nawet u 13–15% pacjentów, przy czym przeważały reakcje toksyczne, takie jak uczucie gorąca, nudności i wymioty [29, 30]. Obecnie stosowane preparaty niskoosmolarne i izoosmolarne wywołują AC w 0,15–4,3% procedur [5, 11, 23–25, 27, 29]. Największe wielośrodkowe, prospektywne, randomizowane badanie przeprowadzone w Japonii na grupie 168 363 pacjentów poddanych iniekcji niskoosmolarnych ICM wykazało częstość AC na poziomie 3,1% [29]. Moto-sugi i wsp., analizując w badaniu jednośrodkowym 5959 pacjentów, zaobserwowali AC po podaniu ICM (w większości o łagodnym przebiegu) w 4,3% przypadków, z czego ponad połowę stanowiły reakcje o typie nadwrażliwości [24]. Analiza Cochran i wsp. przeprowadzona wśród 90 473 pacjentów z jednego ośrodka określiła odsetek AC na poziomie jedynie 0,2% [25].

Opublikowano dwa prospektywne badania dotyczące wyłącznie jopromidu. W pierwszym, wielośrodkowym, przeprowadzonym w Szwecji na grupie 74 717 pacjentów Kopp i wsp. odnotowali 2% AC po zastosowaniu powyższego preparatu, z czego 75% stanowiły reakcje nadwrażliwości [26]. W kolejnym Mortele i wsp. w grupie 29 508 pacjentów szpitala

w Bostonie odnotowali 0,7% AC [11]. Wang i wsp. opublikowali wyniki retrospektywnej analizy 84 928 dorosłych pacjentów, u których zastosowano joheksol, jopromid lub jodiksanol. Zaobserwowali odsetek zdarzeń na poziomie 0,6% [23]. Lapi i wsp. wśród 1514 przeprowadzonych angiografii odnotowali 2,2% AR [5]. Hunt i wsp. w jednośrodkowym badaniu retrospektywnym na grupie 298 491 pacjentów *Mayo Clinic* wykazali najniższy (0,15%) odsetek działań niepożądanych po zastosowaniu niejonowych ICM [27].

Reakcje zagrażające życiu pojawiają się zwykle do 20 min od iniekcji środka, dlatego wskazana jest co najmniej 30-minutowa obserwacja pacjenta po procedurze [6]. Częstość zgonów po zastosowaniu preparatów niskoosmolarnych Caro i wsp. szacują na 0,9% na 100 000 iniekcji [31]. Przegląd amerykańskiej Agencji Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) z lat 1990–1994 odnotował, że liczba zgonów wyniosła 2,1 na milion iniekcji [32]. Uważa się, że ryzyko zgonu jest podobne w przypadku preparatów wysoko- i niskoosmolarnych; brak pewnych wskazówek, jak się przed nimi ustrzec [6].

W populacji dziecięcej zaobserwowano niższą częstość AR po podaniu ICM, dodatkowo mają one zazwyczaj łagodny przebieg, co potwierdzono w dwóch niezależnych badaniach. Odsetek reakcji wyniósł w nich 0,18% oraz 0,46% [33, 34]. Callahan i wsp. wykazali dodatkowo korelację z wiekiem, zgodnie z którą najrzadziej reakcje obserwowano u dzieci do 3. r.ż., a najczęściej – u młodzieży w wieku 16–18 lat [34].

Pokrzywka jest najczęściej dominującym objawem AR i pojawia się zwykle u ponad połowy pacjentów (52–76%) [11, 23]. Świąd skóry towarzyszący pokrzywce może wystąpić również jako objaw izolowany [22, 23]. Inne możliwe objawy AR typu nadwrażliwości to [11, 22, 23]:

- obrzęk naczynioruchowy
- wyprysk
- rumień
- nieżyt nosa
- duszność lub zasłabnięcie.

Duszność pojawiała się w 5–30% analizowanych reakcji [9, 16, 23], nieżyt nosa – w 9% [23], podczas gdy bronchospazm odnotowano w 4–6% przypadków reakcji [23, 35]. Hipotonię oraz spadek oksygenacji poniżej 92% zaobserwowano odpowiednio w 3,3% oraz 3,4% przypadków wszystkich AR [23]. Dane z pracowni radiologicznych wskazują, że co dziesiąty przypadek AR wymagał konsultacji i przeniesienia na inny oddział w celu obserwacji lub leczenia [11, 23]. Co 50. reakcja niepożądana była po-

ważna, co przekłada się na odsetek 0,02–0,04% procedur [6, 22, 36, 37].

W postępowaniu terapeutycznym najczęściej, bo u 30% pacjentów z AR, stosowano leki antyhistaminowe [23, 26]. Analiza efektów leczenia AR po zastosowaniu ICM przeprowadzona przez Wang i wsp. wykazała, że po zastosowaniu tych leków objawy skórne ustąpiły w 42% przypadków w ciągu godziny oraz w 97% przypadków w ciągu 24 h [23]. Glikokortykosteroidy, leki wziewne  $\beta_2$ -mimetyczne lub adrenalinę zastosowano u 3% pacjentów, podczas gdy tlenoterapię aż u 15%, chociaż w połowie sytuacji oceniono, że nie było takich wskazań [23].

AR po GBCM zdarzają się 3–4 razy rzadziej niż po ICM [25, 27] i dotyczą 0,06–0,3% procedur [38]. W badaniach Hunt i wsp. [27] oraz Fakhran i wsp. [39] ich częstość była na poziomie odpowiednio 0,04% i 0,18%, a w badaniach Cochran i wsp. [25] oraz Granaty i wsp. [19] – 0,06% oraz 0,3%. Hunt i wsp., porównawszy częstość AR po GBCM i ICM, wykazali, że o ile pierwsze występują rzadziej, to ich przebieg może być cięższy, ponieważ 3 razy większy odsetek pacjentów wymagał przeniesienia na oddział pomocy doraźnej [27]. W badaniach *head-to-head* w obrębie grupy GBCM wykazano statystycznie istotnie wyższy odsetek AR dla gadobenianu dimegluminy niż dla gadodiamidu (0,22% vs 0,013%) [19], a porównanie gadobenianu dimegluminy z innymi analizowanymi preparatami łącznie dało wynik 0,5% vs 0,2% [38]. Granata i wsp. zaobserwowali, że najczęstszym AR była pokrzywka, która wystąpiła u 3 na 4 chorych, podobnie często stosowano leki antyhistaminowe [19]. Odnotowano 12,5% reakcji umiarkowanych i 12,5% poważnych [19]. W badaniu Jung i wsp. aż 91% reakcji miało postać pokrzywki, natomiast anafilaksja stanowiła 9,8% reakcji, odnotowano ponadto jeden zgon pacjenta [38]. Dillmann i wsp. w wyodrębnionej populacji pediatrycznej odnotowali niższy odsetek reakcji AR niż w populacji dorosłych (0,04% vs 0,06%) [40].

AR **typu toksycznego** zwykle są dawkozależne [28]. Reakcje toksyczne poważne o charakterze zaburzeń rytmu lub kurczliwości mięśnia sercowego, obrzęku płuc lub zasłabnięcia zdarzają się niezwykle rzadko. Związane są najczęściej z hiperosmolarnością produktu albo ze związaniem jonów wapnia prowadzącym do czynnościowej hipokalcemii [17, 41]. Powikłania zdarzają się częściej u pacjentów obciążonych poważną chorobą sercowo-naczyniową, w której zdolności kompensacyjne organizmu wobec wysokiej osmolarności podanego środka kontrastowego oraz minimalnego efektu chronotropowo ujemnego mogą być niewystarczające. Reakcje tego typu zdarzają się

częściej w czasie angiokardiografii niż przy podawaniu dożylnym środka kontrastowego [17, 41].

Reakcje wazowagalne występujące prawdopodobnie na skutek centralnego pobudzenia nerwu błędnego są stosunkowo częste i objawiają się hipotensją z bradykardią, które są skutkiem zmniejszenia przewodnictwa w układzie przewodzącym serca oraz obwodowej wazodylatacji. Mogą się wiązać ze stanem emocjonalnym pacjenta przed badaniem, może towarzyszyć im wzmożona potliwość i często występują już w momencie wkłucia igły lub rozpoczęcia dożylnego podawania środka kontrastowego [28].

### Reakcje typu opóźnionego

Reakcje typu opóźnionego to reakcje nadwrażliwości zależne od limfocytów T. Zwykle dotyczą skóry i mogą się rozwinąć od 60 min do tygodnia po podaniu środka kontrastowego, najczęściej pomiędzy 3. a 48. h od ekspozycji [7, 22, 42–47]. Inni badacze wskazują na szczyt ich występowania między 6. a 12. h [7]. Reakcje rozwijają się więc często, gdy środek kontrastowy został już wyeliminowany z organizmu, gdyż okres półtrwania ICM to 1,5 h [7]. Częstość DR waha się od 0,5% do 14,5% i jest wyraźnie wyższa niż w przypadku reakcji natychmiastowych [7]. Z powodu ich łagodnego przebiegu oraz czasu wystąpienia znaczna część może pozostać niezauważona lub nieskojarzona z ww. przyczyną [2, 7]. W badaniu Christiansen i wsp. obejmującym 258 pacjentów, u których zastosowano jodheksol, DR zaobserwowano u 14,5% w porównaniu z 2,5% w grupie kontrolnej, a 26 z 37 przypadków dotyczyło skóry [42]. Loh i wsp. odnotowali podobny odsetek DR (14,3% vs 2,5% w grupie kontrolnej) [45]. Potwierdzono, że DR zdarzają się częściej u pacjentów z toczniem rumieniowym układowym oraz leczonych IL-2, u których obniżony jest poziom aktywacji limfocytów T [7, 43, 47, 48]. Na uwagę zasługuje fakt, że DR obserwuje się częściej po izoosmolarnych dimerach niż po niskoosmolarnych monomerach. W badaniu Webb i wsp. wykazano istotnie wyższy odsetek DR po jodiksanolu niż po innych niskoosmolarnych ICM [43]. Do podobnych wniosków doszli Schild i wsp., którzy odnotowali 16,4% reakcji po jodiksanolu i 9,7% reakcji po niejonowych monomerach [49]. Sutton i wsp. również wykazali 3 razy częstsze wystąpienie DR po jodiksanolu niż po joksaglacie i jopamidolu [50].

Do najczęstszych objawów DR należą pokrzywka i przemijająca osutka, zwykle o typie grudkowo-plamistym i różnym umiejscowieniu [16, 42, 43, 48]. Sutton i wsp. podzielili DR skórne na te z osutką świędzącą uogólnioną (typ A) i z miejscową (typ B), wy-

stępujące 4 razy częściej niż typ A [50]. Osutka miejscowa najczęściej dotyczy kończyn, tułowia i twarzy [50]. W leczeniu DR skórnych na ogół wystarczają leki antyhistaminowe i emolienty [51]. DR może również mieć postać obrzęku naczyń ruchowego, nieżyty nosa, skurczu oskrzeli, niekiedy zaś jedynym objawem bywa świąd skóry [42, 47]. Reakcje ciężkie, zagrażające życiu, obejmują [52–57]:

- wstrząs anafilaktyczny
- rumień rozsiany z hipotonią
- ostrą uogólnioną osutkę krostkową
- zespół Stevensa–Johnsona
- toksyczną nekrolizę naskórka
- zapalenie naczyń.

Pacjenci z układowym toczniem rumieniowym są obciążeni wyższym ryzykiem wystąpienia poważnych reakcji skórnych [43, 52].

W przebiegu typowej procedury radiologicznej z zastosowaniem ICM wprowadza się ok. 13,5 g wolnego jodu oraz 15–60 g jodu związanego, który może zostać dodatkowo uwolniony [61]. Dawka ta stanowi do kilkuset razy większe obciążenie jodem, niż wynosi dzienne zapotrzebowanie (150 µg) [61]. Fizjologiczną reakcją organizmu jest zahamowanie produkcji oraz uwalniania hormonów tarczycy, które stopniowo, po kilku dniach powracają do stanu fizjologicznego (efekt Wolffa–Chaikoffa oraz tzw. ucieczki) [2]. U osób z zaburzeniem autoadaptacji podanie takiej dawki może skutkować wystąpieniem nadczynności tarczycy lub rzadziej jej niedoczynności [58].

Nefropatię pokontrastową (CIN, *contrast-induced nephropathy*) rozpoznaje się, gdy w ciągu 24–72 h po podaniu środka kontrastowego dochodzi do obniżenia stężenia kreatyniny o min. 25% lub o 0,5 mg% [59]. Na ogół jest to przemijająca dysfunkcja, cofająca się po 10–14 dniach, może ona dotyczyć nawet 14% procedur [59]. Uważa się, że najwyższe ryzyko CIN jest związane z procedurą przezskórnej interwencji wieńcowej (PCI, *percutaneous coronary intervention*) [60], ponieważ wymaga ona podania dużej dawki kontrastu dotętniczo pacjentom zwykle obciążonym chorobami układu sercowo-naczyniowego [61]. Szacuje się, że w mniej niż 1% wszystkich procedur PCI może dojść do nieodwracalnego uszkodzenia nerek [61]. Najbardziej narażoną grupą są pacjenci z uprzednią dysfunkcją nerek oraz cukrzycą. Uważa się, że CIN to trzecia, po zabiegach chirurgicznych oraz hipotonii, przyczyna nabytej w szpitalu ostrej niewydolności nerek [62].

Najcięższym i nieodwracalnym powikłaniem po stosowaniu GBCM jest układowe zwłóknienie nerek (NSF, *nephrogenic systemic fibrosis*), polegające

na postępującym odkładaniu się fibroblastów i kolagenu, początkowo w skórze, a następnie w narządach wewnętrznych [20]. Według obecnego stanu wiedzy choroba wiąże się z odkładaniem jonów  $Gd^{3+}$ , które dysocjują z wiązań chelatowych przy podawaniu mniej stabilnych niejonowych, liniowych GBCM chorym z upośledzonym klirensiem nerkowym [20]. Najwięcej doniesień dotyczyło gadodiamidu, ale powikłanie występowało również po gadowersetamidzie i gadopentetonianie dimegluminy [20]. Aktualnie wśród przeciwwskazań do GBCM są [6]:

- ostre uszkodzenie nerek
- szacunkowy współczynnik filtracji kłębuszkowej  $eGFR < 40 \text{ ml/min/1,73 m}^2$
- dializoterapia.

Dzięki ograniczeniu stosowania preparatów liniowych oraz podawania GBCM pacjentom z niewydolnością nerek w ostatnich latach nie zaobserwowano nowych przypadków NSF [20]. Opublikowano natomiast kilka badań, w których wykazano odkładanie się jonów  $Gd^{3+}$  w mózgu u pacjentów z normalną funkcją nerek, proces ten był najbardziej nasilony po podaniu mniej stabilnych GBCM [14, 20, 63]. Znaczenie tego zjawiska pozostaje niewyjaśnione [20]. Do chwili obecnej nie ma konsensusu w sprawie zapobiegania depozycji jonów  $Gd^{3+}$  w organizmie [63].

Inne DR są w większości natury toksycznej i obejmują [6]:

- mdłości
- wymioty
- gorączkę
- ból głowy
- senność.

U pacjentów z niewydolnością nerek opisano zapalenie ślinianek [64] i ostre zapalenie stawów [65]. Lapi i wsp. wykazali, że w przypadku 0,4% angiografii obserwowano reakcje zarówno natychmiastowe, jak i późne [5]. Reakcje po zastosowaniu siarczanu baru występują rzadko. Obejmują biegunkę, zaparcia, wymioty i nudności; najczęściej nie mają podłoża alergicznego [10]. Reakcje typu nadwrażliwości zdarzają się z częstością 1 na 750 000 procedur, te o umiarkowanym i ciężkim nasileniu pojawiają się u 1 na 2,5 mln pacjentów poddanych ekspozycji [6].

### Zarys patomechanizmu

Większość reakcji natychmiastowych powstaje w wyniku uwolnienia histaminy i innych mediatorów z bazoofilów i eozynofilów, są one najczęściej IgE-

-niezależne [17]. Wyjaśnić je można aktywacją mastocytów oraz bazofilów uwalniających histaminę, układu dopełniacza, konwersją L-argininy do tlenku azotu, aktywacją czynnika XII prowadzącą do wzrostu stężenia bradykininy [10, 66, 67]. Uważa się, że część reakcji jest IgE-zależna, mimo że nie wykrywa się specyficznych przeciwciał [68]. Przemawia za tym fakt, że testy skórne i testy aktywacji bazofilów są dodatnie u niektórych pacjentów [69].

Uważa się, że patofizjologia reakcji opóźnionych jest mediowana przez limfocyty T [7, 70]. Biopsja skóry z obszarów chorobowo zmienionych wskazuje na okołonaczyniowe nacieki limfocytów, głównie CD4+ i CD8+, z pojedynczymi eozynofilami [71].

W przypadku GBCM zwraca się uwagę, że reakcje mogą być częściej IgE-zależne niż po ICM, gdyż czynnik hiperosmolarności jest mniej istotny [72].

## Piśmiennictwo

1. Andreucci M., Faga T., Pisani A. et al.: *The Choice of the Iodinated Radiographic Contrast Media to Prevent Contrast-Induced Nephropathy*. *Advances in Nephrology* 2014 [http://dx.doi.org/10.1155/2014/691623].
2. Andreucci M., Solomon R., Tasanarong A.: *Side effects of radiographic contrast media: Pathogenesis, risk factors, and prevention*. *Biomed. Res. Int.* 2014, DOI: 10.1155/2014/741018.
3. Davis P.L.: *Anaphylactoid reactions to the nonvascular administration of water-soluble iodinated contrast media*. *Am. J. Roentgenol.* 2015, 204(6): 1140-1145.
4. Brockow K., Christiansen C., Kanny G. et al.: *Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media*. *Allergy* 2005, 60(2): 150-158.
5. Lapi F., Cecchi E., Pedone C. et al.: *Safety aspects of iodinated contrast media related to their physicochemical properties: A pharmacoepidemiology study in two Tuscany hospitals*. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2008, 64(7): 723-737.
6. *ACR Committee M on CD and C. Manual on Contrast Media*, v. 10.1., 2015 [online: [http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast\\_Manual/2015\\_Contrast\\_Media.pdf](http://www.acr.org/~media/ACR/Documents/PDF/QualitySafety/Resources/Contrast_Manual/2015_Contrast_Media.pdf)].
7. Egbert R.E., De Cecco C.N., Schoepf U.J. et al.: *Delayed adverse reactions to the parenteral administration of iodinated contrast media*. *Am. J. Roentgenol.* 2014, 203(6): 1163-1170.
8. Brockow K., Sánchez-Borges M.: *Hypersensitivity to Contrast Media and Dyes*. *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2014, 34(3): 547-564.
9. Brockow K., Romano A., Aberer W. et al.: *Skin testing in patients with hypersensitivity reactions to iodinated contrast media – A European multicenter study*. *Allergy* 2009, 64(2): 234-241.
10. Rosado Ingelmo A., Diaz D.I., Moreno C.R. et al.: *Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media*. *J. Investig. Allergol. Clin. Immunol.* 2016, 26(263): 144-155.
11. Mortelé K.J., Oliva M.R., Ondategui S. et al.: *Universal use of nonionic iodinated contrast medium for CT: Evaluation of safety in a large urban teaching hospital*. *Am. J. Roentgenol.* 2005, 184(1): 31-34.
12. Solomon R.: *Contrast media: Are there differences in nephrotoxicity among contrast media?* *Biomed. Res. Int.* 2014, DOI: 10.1155/2014/934947.
13. Mozaffarian D., Benjamin E.J., Go A.S. et al.: *Heart Disease and Stroke Statistics – 2015 Update: A Report From the American Heart Association*. *Circulation* 2015, 131(4): e29-322. DOI: 10.1161/CIR.000000000000152.
14. Yoon S.H., Lee S.Y., Kang H.R. et al.: *Skin tests in patients with hypersensitivity reaction to iodinated contrast media: a meta-analysis*. *Allergy* 2015, 70(6): 625-637.
15. Siddiqi N.H. *Contrast Medium Reaction* [online: <http://emedicine.medscape.com/article/422855-overview>].
16. Lerondeau B., Trechot P., Waton J. et al.: *Analysis of cross-reactivity among radiocontrast media in 97 hypersensitivity reactions*. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2016, 137(2): 633-635.
17. Lieberman P.L., Seigle R.L.: *Reactions to radiocontrast material: Anaphylactoid events in radiology*. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1999, 17: 469-496.
18. Dong M., Jiao Z., Liu T. et al.: *Effect of administration route on the renal safety of contrast agents: A meta-analysis of randomized controlled trials*. *J. Nephrol.* 2012, 25(3): 290-301.
19. Granata V., Cascella M., Fusco R. et al.: *Immediate Adverse Reactions to Gadolinium-Based MR Contrast Media: A Retrospective Analysis on 10,608 Examinations*. *Bio-Med Res. Int.* 2016 [Article ID 3918292: <http://dx.doi.org/10.1155/2016/3918292>].
20. Ramalho J., Semelka R.C., Ramalho M. et al.: *Gadolinium-based contrast agent accumulation and toxicity: An update*. *Am. J. Neuroradiol.* 2016, 37(7): 1192-1198.
21. *European Society of Urogenital Radiology, ESUR Guidelines on Contrast Media*. V. 9.0. *European Society of Urogenital Radiology*, 2015 [online: <http://www.esur.org/guidelines>].
22. Brockow K., Christiansen C., Kanny G. et al.: *Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media*. *Allergy* 2005, 60(2): 150-158.
23. Wang C.L., Cohan R.H., Ellis J.H. et al.: *Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions*. *Am. J. Roentgenol.* 2008, 191(2): 409-415.
24. Motosugi U., Ichikawa T., Sano K., Onishi H.: *Acute Adverse Reactions to Nonionic Iodinated Contrast Media for CT: Prospective Randomized Evaluation of the Effects of Dehydration*.



- Oral Rehydration, and Patient Risk Factors. *Am. J. Roentgenol.* 2016, 207: DOI: 10.2214/AJR.16.16051.
25. Cochran S.T., Bomyea K., Sayre J.W.: Trends in adverse events after IV administration of contrast media. *Am. J. Roentgenol.* 2001, 176: 1385-1388.
  26. Kopp A.F., Mortelet K.J., Cho Y.D. et al.: Prevalence of acute reactions to iopromide: postmarketing surveillance study of 74,717 patients. *Acta Radiol.* 2008, 49(8): 902-911.
  27. Hunt C.H., Hartman R.P., Hesley G.K.: Frequency and severity of adverse effects of iodinated and gadolinium contrast materials: Retrospective review of 456,930 doses. *Am. J. Roentgenol.* 2009, 193(4): 1124-1127.
  28. Bush W.H., Swanson D.P.: Acute reactions to intravascular contrast media: Types, risk factors, recognition, and specific treatment. *Am. J. Roentgenol.* 1991, 157(6): 1153-1161.
  29. Katayama H.: 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.
  30. Greenberger P.A., Patterson R.: The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991, 87(4): 867-872.
  31. Caro J.J., 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(4): 825-832.
  32. Lasser E.C., Lyon S.G., Berry C.C.: Reports on contrast media reactions: analysis of data from reports to the U.S. Food and Drug Administration. *Radiology* 1997, 203(3): 605-610.
  33. Dillman J.R., Strouse P.J., Ellis J.H. et al.: Incidence and severity of acute allergic-like reactions to IV nonionic iodinated contrast material in children. *Am. J. Roentgenol.* 2007, 188(6): 1643-1647.
  34. Callahan M.J., Poznauskis L., Zurakowski D., Taylor G.A.: Nonionic Iodinated Intravenous Contrast Material-related Reactions: Incidence in Large Urban Children's Hospital – Retrospective Analysis of Data in 12 494 Patients. *Radiology* 2009, 250(3): 674-681.
  35. Freed K.S., Leder R.A., Alexander C. et al.: Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *Am. J. Roentgenol.* 2001, 176(6): 1389-1392.
  36. Yamaguchi K., Katayama H., Takashima T. et al.: Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committee on the Safety of Contrast Media. *Radiology* 1991, 178(2): 363-367.
  37. Egbert R.E., De Cecco C.N., Schoepf U.J. et al.: Delayed adverse reactions to the parenteral administration of iodinated contrast media. *Am. J. Roentgenol.* 2014, 203(6): 1163-1170.
  38. Jung J.W., Kang H.R., Kim M.H. et al.: Immediate hypersensitivity reaction to gadolinium-based MR contrast media. *Radiology* 2012, 264(2): 414-422.
  39. Fakhran S., Alhilali L., Kale H., Kanal E.: Assessment of rates of acute adverse reactions to gadobenate dimeglumine: review of more than 130,000 administrations in 7.5 years. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2015, 204(4): 703-706.
  40. Dillman J.R., Ellis J.H., Cohan R.H. et al.: Frequency and severity of acute allergic-like reactions to gadolinium-containing IV contrast media in children and adults. *Am. J. Roentgenol.* 2007, 189(6): 1533-1538.
  41. Dunnick N.R., Cohan R.H.: Cost, corticosteroids, and contrast media. *Am. J. Roentgenol.* 1994, 162: 527-529.
  42. Christiansen C., Pichler W.J., Skotland T.: Delayed allergy-like reactions to X-ray contrast media: Mechanistic considerations. *Eur. Radiol.* 2000, 10(12): 1965-1975.
  43. Webb J.W., Stacul F., Thomsen H.S., Morcos S.K.: Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur. Radiol.* 2003, 13(1): 181-184.
  44. Brockow K.: Contrast media hypersensitivity – scope of the problem. *Toxicology* 2005, 209: 189-192.
  45. Loh S., Bagheri S., Katzberg R.W. et al.: Delayed adverse reaction to contrast-enhanced CT: a prospective single-center study comparison to control group without enhancement. *Radiology* 2010, 255(3): 764-771.
  46. Vernassiere C., Trechot P., Commun N. et al.: Low negative predictive value of skin tests in investigating delayed reactions to radio-contrast media. *Contact Dermatitis* 2004, 50(6): 359-366.
  47. Meth M.J., Maibach H.I.: Current understanding of contrast media reactions and implications for clinical management. *Drug Saf.* 2006, 29(2): 133-141.
  48. Choyke P.L., Miller D.L., Lotze M.T. et al.: Delayed reactions to contrast media after interleukin-2 immunotherapy. *Radiology* 1992, 183(1): 111-114.
  49. Schild H.H., Kuhl C.K., Hubner-Steiner U. et al.: Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology* 2006, 240(1): 56-64.
  50. Sutton A.G.C., Finn P., Grech E.D. et al.: Early and late reactions after the use of iopamidol 340, ioxaglate 320, and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *Am. Heart J.* 2001, 141(4): 677-683.
  51. Sutton A.G., Finn P., Campbell P.G. et al.: Early and late reactions following the use of iopamidol 340, iomeprol 350 and iodixanol 320 in cardiac catheterization. *J. Invasive Cardiol.* 2003, 15: 133-138.
  52. Savill J.S., Barrie R., Ghosh S. et al.: Fatal Stevens-Johnson syndrome following urography with iopamidol in systemic lupus erythematosus. *Postgrad. Med. J.* 1988, 64(751): 392-394.
  53. Laffitte E., Nenadov Beck M., Hofer M. et al.: Severe Stevens-Johnson syndrome induced by contrast medium iopentol (Imagopaque). *Br. J. Dermatol.* 2004, 150: 376-378.

54. Atasoy M., Erdem T., Sari R.A.: A case of acute generalized exanthematous pustulosis (AGEP) possibly induced by iohexol. *J. Dermatol.* 2003, 30: 723-726.
55. Peterson A., Katzberg R.W., Fung M.A. et al.: Acute generalized exanthematous pustulosis as a delayed dermatotoxic reaction to IV-administered nonionic contrast media. *Am. J. Roentgenol.* 2006, 187: 198-201.
56. Hammerbeck A.A., Daniels N.H., Callen J.P.: Ioversol-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case report. *Arch. Dermatol.* 2009, 145: 683-687.
57. Poliak N., Elias M., Cianferoni A., Treat J.: Acute generalized exanthematous pustulosis: the first pediatric case caused by a contrast agent. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2010, 105: 242-243.
58. Rhee C.M., Bhan I., Alexander E.K., Brunelli S.M.: Association Between Iodinated Contrast Media Exposure and Incident Hyperthyroidism and Hypothyroidism. *Arch. Intern. Med.* 2012, 172(2): 153-159.
59. Lakhal K., Ehrmann S., Chaari A. et al.: Acute Kidney Injury Network definition of contrast-induced nephropathy in the critically ill: Incidence and outcome. *J. Crit. Care* 2011, 26(6): 593-599.
60. Mehran R., Nikolsky E.: Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006, 69(100): S11-S15.
61. Solomon R.: Contrast-Induced Acute Kidney Injury (CIAKI). *Radiol. Clin. North Am.* 2009, 47(5): 783-788.
62. Gleeson T., Bulughapitiya S.: Contrast-induced nephropathy. *Am. J. Roentgenol.* 2004, 183(6): 1673-1689.
63. Tsushima Y., Ishiguchi T., Murakami T. et al.: Safe use of iodinated and gadolinium-based contrast media in current practice in Japan: a questionnaire survey. *Jpn. J. Radiol.* 2016, 34(2): 130-139.
64. Gilgen-Anner Y., Heim M., Ledermann H.P., Bircher A.J.: Iodide mumps after contrast media imaging: a rare adverse effect to iodine. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2007, 99(1): 93-98.
65. Donnelly P.K., Williams B., Watkin E.M.: Polyarthropathy – a delayed reaction to low osmolality angiographic contrast medium in patients with end stage renal disease. *Eur. J. Radiol.* 1993, 17(2): 130-132.
66. Morcos S.K.: Acute serious and fatal reactions to contrast media: Our current understanding. *Br. J. Radiol.* 2005, 78(932): 686-693.
67. Lasser E.C.: The multipotential pseudoantigenicity of X-ray contrast media: Pseudoantigen excess may downregulate the release of hypotensive mediators. *Int. Arch. Allergy Immunol.* 2000, 123(4): 282-290.
68. Laroche D., Aimone-Gastin I., Dubois F. et al.: Mechanisms of severe, immediate reactions to iodinated contrast material. *Radiology* 1998, 209(1): 183-190.
69. Bouachour G., Varache N., Szapiro N. et al.: Noncardiogenic pulmonary edema resulting from intravascular administration of contrast material. *Am. J. Roentgenol.* 1991, 157: 255-256.
70. Gómez E., Ariza A., Blanca-López N., Torres M.J.: Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013, 13(4): 345-353.
71. Kanny G., Pichler W., Morisset M. et al.: T cell-mediated reactions to iodinated contrast media: Evaluation by skin and lymphocyte activation tests. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2005, 115(1): 179-185.
72. Galera C., Ozygit L.P., Caviglioli S. et al.: Gadoteridol-induced anaphylaxis – not a class allergy. *Allergy* 2010, 65(1): 132-134.

Wkład pracy autorów/Authors' contributions:

Sadowska B.: 85%; Lipiec A.: 15%.

Konflikt interesów/Conflict of interests:

Nie występuje.

Finansowanie/Financial support:

Nie występuje.

Etyka/Ethics:

Treści przedstawione w artykule są zgodne z zasadami Deklaracji Helsińskiej, dyrektywami EU oraz ujednoliconymi wymaganiami dla czasopism biomedycznych.

Adres do korespondencji:

**lek. Beata Sadowska**

Zakład Profilaktyki Zagrożeń Środowiskowych  
i Alergologii, Warszawski Uniwersytet Medyczny  
02-097 Warszawa, ul. Banacha 1a