Reakcje alergiczne i inne działania niepożądane po podaniu dożylnych echokardiograficznych środków kontrastowych

Allergic reactions and other adverse reactions after administration of intravenous echocardiographic contrast agents

dr hab. n. med. Piotr Lipiec, dr n. med. Paulina Wejner-Mik, dr n. med. Radosław Kręcki, dr n. med. Łukasz Figiel, prof. dr hab. n. med. Jarosław D. Kasprzak
II Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

For non-commercial use only

Streszczenie: Echokardiografia kontrastowa znajduje coraz szersze zastosowanie we współczesnej kardiologii. Celem pracy była ocena częstości występowania reakcji alergicznych i innych działań niepożądanych po dożylnym podaniu echokardiograficznych środków kontrastowych II generacji. Do badania włączonych zostało 185 chorych: 103 pacjentów (grupa 1) z klinicznym rozpoznaniem stabilnej choroby wieńcowej oraz 82 pacjentów (grupa 2) hospitalizowanych z powodu pierwszego w życiu ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. U pacjentów z grupy 1 wykonano obciążeniowe badanie echokardiograficzne z zastosowaniem kontrastu II generacji, natomiast u pacjentów z grupy 2 wykonano w 7.–10. dniu po zawale spoczynkowe echokardiograficzne badanie kontrastowe. U żadnego pacjenta nie wystąpiły poważne reakcje alergiczne i działania niepożądane ani konieczność przerwania badania na prośbę pacjenta. Najczęstszym, niegroźnym działaniem niepożądanym był w grupie 1 ból w klatce piersiowej (32%), a w grupie 2 – ból głowy (2,4%). Podsumowując – stosowane obecnie echokardiograficzne środki kontrastowe II generacji są bezpieczne u pacjentów stabilnych klinicznie.

Abstract: Contrast echocardiography is becoming a useful tool in modern cardiology. The aim of this study was to assess the prevalence of allergic reactions and other adverse reactions related to 2nd generation intravenous echocardiographic contrast. The study group comprised 185 patients: 103 patients (group 1) with stable coronary artery disease and 82 patients (group 2) hospitalized with first acute ST-elevation myocardial infarction. Patients from group 1 underwent stress contrast echocardiography, whereas patients from group 2 underwent resting contrast echocardiography 7–10 days after myocardial infarction. There were no serious allergic and adverse reactions or necessity to stop the examination at patient's request. The most prevalent minor side effects were: in group 1 chest pain (32%) and in group 2 headache (2,4%). To summarize, the 2nd generation echocardiographic contrast agents used currently are safe in clinically stable patients.

Słowa kluczowe: echokardiografia, działania niepożądane, kontrast
Key words: echocardiography, adverse reactions, contrast

Wstęp

Echokardiografia kontrastowa znajduje coraz szersze zastosowanie we współczesnej kardiologii. Środki kontrastowe stosowane w echokardiografii to wprowadzane dożylnie zawiesiny mikropęcherzyków gazu, które dzięki zdolności do silnego rozpraszania fal dźwiękowych powodują wzmocnienie sygnału powracającego do głowicy ultrasonograficznej i dostarczają

Alergoprofil 2011, Vol. 7, Nr 2, 24-27
Pracę otrzymano: 2011-03-28
Zaakceptowano do druku: 2011-04-14

"Copyright by Medical Education"
© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 19:44,22

informacje o przepływie krwi w interesującym obszarze [1, 2].

Pierwsze środki kontrastowe, do których należały energicznie wymieszane płyny infuzyjne z niewielką ilością powietrza i krwi pacjenta, zawierały zawiesinę wolnych pęcherzyków powietrza o małej stabilności. Znaczną poprawę trwałości pęcherzyków uzyskano dzięki użyciu gazów trudno dyfundujących, o małej rozpuszczalności w osoczu (środki kontrastowe II generacji). Do najczęściej obecnie stosowanych kontrastów należą Sonovue (zawiesina mikropęcherzyków sześciofluorku siarki) oraz Optison (zawiesina mikropęcherzyków perfluoropropanu w otoczce albuminowej) [3].

Stosowane obecnie środki kontrastowe uważane są za bezpieczne, a ich działania niepożądane – za rzadkie i niegroźne [4]. Pojawiły się jednak pojedyncze doniesienia o reakcjach alergicznych o różnym nasileniu – od rumienia do wstrząsu anafilaktycznego [5]. Ponadto, ponieważ opisano przypadki ciężkiej hipotonii, bradykardii, zatrzymania krążenia, zawału mięśnia sercowego i zgonu, czasowo związane, choć bez ewidentnego związku przyczynowo-skutkowego, z podaniem kontrastu, Europejska Agencja ds. Leków (EMEA, European Medicines Agency) oraz analogiczna agencja w USA – FDA (US Food and Drug Administration) wprowadziły ograniczenia stosowania środków kontrastowych II generacji u pacjentów niestabilnych klinicznie [6, 7].

Celem naszej pracy była ocena częstości występowania reakcji alergicznych i innych działań niepożądanych po dożylnym podaniu echokardiograficznych środków kontrastowych II generacji.

Materiał

Do badania włączonych zostało 185 chorych: 103 pacjentów (grupa 1: 38 kobiet, 65 mężczyzn, śr. wiek 58 ±9,2 roku) z klinicznym rozpoznaniem stabilnej choroby wieńcowej (średni stopień nasilenia dławicy piersiowej 2,2 ±0,6 wg Canadian Cardiovascular Society) oraz 82 pacjentów (grupa 2: 20 kobiet, 62 mężczyzn, śr. wiek 58 ±10 lat) hospitalizowanych z powodu pierwszego w życiu ostrego zawału mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST (typu I według nowej, uniwersalnej definicji zawału) leczonych skutecznie metodą pierwotnej angioplastyki (po procedurze przepływ w naczyniu odpowiedzialnym za zawał – TIMI 3).

Metodyka

U wszystkich pacjentów z grupy 1 wykonano w celu wykrycia indukowanego niedokrwienia obciążeniowego badanie echokardiograficzne z zastosowaniem kontrastu II generacji. Protokół obciążeniowy polegał na podawaniu dożylnym dipirydamolu w pompie infuzyjnej w dawce 0,84 mg/kg w ciągu 4 min (przyspieszony protokół wysokiej dawki dipirydamolu) [8]. Zdecydowana większość pacjentów przewlekle stosowała leki beta-adrenolityczne, dlatego jeśli w trakcie podawania dipirydamolu nie występowały objawy niedokrwienia mięśnia sercowego, a częstość skurczów serca w 4. minucie nie osiągnęła 85% wartości maksymalnej przewidywanej dla płci i wieku, podawano dożylnie do 1 mg atropiny po zakończeniu podawania dipirydamolu. Po zakończeniu testu w celu odwrócenia działania dipirydamolu podawano rutynowo 250 mg aminofiliny dożylnie, niezależnie od wyniku testu. Zarówno w spoczynku, jak i na szczycie obciążenia oceniano wizualnie globalną i regionalną funkcję skurczową lewej komory. Badanie kontrastowe realizowane było poprzez dożylne podawanie kontrastu Optison (GE Healthcare, USA) w formie bolusów 0,3–0,5 ml (do łącznej dawki 3 ml). Efekt kontrastowy obrazowany był w czasie rzeczywistym w trybie CPS. Regionalna perfuzja miokardium oceniana była wizualnie we wszystkich segmentach mięśnia lewej komory.

U wszystkich pacjentów z grupy 2 wykonano w 7.–10. dniu po zawale spoczynkowe echokardiograficzne badanie kontrastowe oceniające perfuzję i żywotność mięśnia sercowego. Efekt kontrastowy uzyskiwano poprzez podawanie kontrastu Sonovue (Bracco Research SA, Szwajcaria) w formie dożylnego wlewu przy zastosowaniu dedykowanej pompy infuzyjnej Vueject (BR-INF 100, Bracco Research SA, Szwajcaria). Początkowa prędkość infuzji wynosiła 0,9 ml/min. Jednak była ona modyfikowana indywidualnie tak, by uzyskać odpowiednie zakontrastowanie segmentów mięśnia sercowego z minimalną liczbą artefaktów. Regionalna perfuzja miokardium była oceniana półilościowo we wszystkich segmentach mięśnia lewej komory.

Badanie w obu grupach przeprowadzano w warunkach ciągłego monitorowania klinicznego, EKG i tętna z regularnymi pomiarami ciśnienia tętniczego co 2 minuty.

Wyniki

Grupa 1 (zastosowanie środka kontrastowego w trakcie badania obciążeniowego)

Średnia spoczynkowa częstość skurczów serca w trakcie badania wynosiła 67 ±11 skurczów/minutę (zakres 46–100 skurczów/minutę). U 95 (93,2%) pacjentów po zakończeniu podawania dipirydamolu podano dożylnie atropinę z powodu nieosiągnięcia 85%

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 19:44,22

wartości maksymalnej częstości skurczów serca przewidywanej dla płci i wieku. Średnia częstość skurczów serca przy maksymalnym obciążeniu wynosiła 104 ±15 skurczów/minutę (zakres 73–146 skurczów/minutę).

Średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe w trakcie badania wynosiło 120 ±19 mmHg (zakres 90–160 mmHg), a przy maksymalnym obciążeniu – 124 ±27 mmHg (zakres 73–200 mmHg). Średnie spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe wynosiło 69 ±12 mmHg (zakres 53–110 mmHg), a przy maksymalnym obciążeniu – 72 ±15 mmHg (zakres 43–111 mmHg).

Obciążeniowe badanie echokardiograficzne z zastosowaniem kontrastu Optison w trakcie spoczynku i obciążenia było dobrze tolerowane. U żadnego pacjenta nie wystąpiły poważne działania niepożądane lub konieczność przerwania badania na jego prośbę. Niegroźne działania niepożądane niewymagające przerwania badania wystąpiły u 56 (54,4%) pacjentów – najczęstszym objawem był ból w klatce piersiowej (tab. 1).

Grupa 2 (zastosowanie środka kontrastowego w trakcie badania spoczynkowego)

Średnia spoczynkowa częstość skurczów serca w trakcie badania wynosiła 61 ±7 skurczów/minutę (zakres 50–84 skurczów/minutę). Średnie spoczynkowe ciśnienie skurczowe w trakcie badania wynosiło 109 ±12 mmHg (zakres 90–155 mmHg), a średnie spoczynkowe ciśnienie rozkurczowe wynosiło 62 ±7 mmHg (zakres 50–90 mmHg).

Spoczynkowe badanie echokardiograficzne z zastosowaniem kontrastu Sonovue było bardzo dobrze tolerowane. U żadnego pacjenta nie wystąpiły poważne działania niepożądane lub konieczność przerwania badania na jego prośbę. U 2 (2,4%) pacjentów wystąpił ból głowy, u jednego (1,2%) przejściowe zaburzenia smaku oraz również u jednego (1,2%) – nudności o niewielkim nasileniu.

Tabela 1. *Działania niepożądane obserwowane w trakcie echokardiograficznego testu dipirydamolowego z zastosowaniem środka kontrastowego w grupie 1 (n=103).*

Działanie niepożądane	Liczba pacjentów	Częstość występowania
Ból w klatce piersiowej	33	32%
Ból głowy	8	7,8%
Nudności	4	3,9%
Objawowa hipotonia	3	2,9%
Liczne dodatkowe skurcze komorowe	3	2,9%
Bradykardia	2	1,9%
Duszność	2	1,9%
Arytmia nadkomorowa	1	1,0%
Bigeminia komorowa	1	1,0%

Dyskusja

Wyniki naszego badania wskazują, że echokardiograficzne środki kontrastowe II generacji są bezpieczne, zarówno u pacjentów ze stabilną chorobą niedokrwienną serca, jak i po przebytym dawniej niż 7 dni wcześniej zawale – w grupie 185 chorych nie stwierdzono występowania poważnych działań niepożądanych po zastosowaniu dwóch dostępnych na rynku kontrastów (Sonovue i Optison).

Zagrożenia związane z zastosowaniem echokardiograficznych środków kontrastowych są tematem gorącej debaty od wielu lat. W przypadku środków kontrastowych generacji 0 (energicznie wymieszanych płynów infuzyjnych z niewielką ilością powietrza i krwi pacjenta) zwracano uwagę przede wszystkim na ryzyko wystąpienia mikrozatorowości skrzyżowanej u pacjentów z przeciekiem prawo-lewym. W pracy Romero i wsp. na ponad 3300 badań z kontrastem generacji 0 stwierdzono 5 incydentów niedokrwienia ośrodkowego układu nerwowego, w większości z przemijającymi objawami [9].

W przypadku później wprowadzonych środków kontrastowych (generacji I i II) obawy o bezpieczeństwo były jeszcze silniej wyrażane. W ich przypadku bowiem potencjalnym źródłem powikłań może być zarówno reakcja nadwrażliwości na gaz zawarty w mikropęcherzykach lub substancję stanowiącą ich otoczkę, jak i fizyczne oddziaływanie mikropęcherzyków na krew i tkanki. Zachowanie się mikropęcherzyków gazu środka kontrastowego w polu ultradźwięków zależy od ciśnienia akustycznego działającego na pęcherzyki. Ultradźwięki o niskim i pośrednim szczytowym ciśnieniu akustycznym wywołują oscylacje odpowiednio liniowe i nieliniowe mikropęcherzyków. Jednak najwyższe ciśnienia akustyczne powodują destrukcję mikropęcherzyków, co z kolei przekłada się na emitowanie przez niszczone pęcherzyki znacznej energii [10, 11]. Badania na zwierzętach wskazywały, że energia ta może powodować uszkodzenia naczyń włosowatych oraz otaczających je tkanek [12]. Jak już wcześniej wspominano, pojawiły się też pojedyncze doniesienia o reakcjach alergicznych, do wstrząsu anafilaktycznego włącznie [5]. Kolejne przypadki istotnych zdarzeń niepożądanych, do zgonu włącznie, pozostających w czasowym związku z podaniem kontrastu spowodowały

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 19:44,22

ograniczenia stosowania wprowadzone przez europejskie i amerykańskie agencje lekowe. Poniekąd, odpowiedzią na takie regulacje prawne są prace dokumentujące bezpieczeństwo echokardiograficznych środków kontrastowych [4, 13], w tym powyższa praca. Wyniki uzyskane przez nas potwierdzają bowiem wyniki doświadczeń innych ośrodków na świecie, dowodzące małego zagrożenia związanego ze stosowaniem echokardiograficznych środków kontrastowych. U żadnego pacjenta nie wystąpiły istotne działania niepożądane. W grupie 2 (poddanej spoczynkowemu badaniu echokardiograficznemu) częstość niegroźnych działań niepożądanych była bardzo mała. Odsetek niegroźnych działań niepożądanych obserwowany w grupie 1 (poddanej echokardiografii obciążeniowej z zastosowaniem kontrastu) był wyższy, ale nie odbiegał od częstości zaobserwowanych w standardowych badaniach obciążeniowych, w związku z tym można wnioskować, że był spowodowany podaniem dipirydamolu i atropiny [14]. Należy jednak zwrócić uwagę, że analizowane w powyższym badaniu grupy obejmowały pacjentów stabilnych klinicznie – niewskazane jest przenoszenie wniosków dotyczących bezpieczeństwa środków kontrastowych na pacjentów niestabilnych klinicznie. Zgodnie z obowiązującymi przepisami w dalszym ciągu zakazane jest stosowanie Sonovue u chorych z ostrym zespołem wieńcowym (do 7 dni) i klinicznie niestabilną chorobą wieńcową.

Wśród ograniczeń naszego badania należy wymienić stosunkowo niewielką liczebność grup oraz jednoośrodkowy charakter badania. Jednak z uwagi na znaczne obciążenia finansowe związane z użyciem kontrastu połączone z brakiem refundacji przez Narodowy Fundusz Zdrowia polskie doświadczenia ze stosowaniem kontrastów echokardiograficznych są w dalszym ciągu ograniczone.

Podsumowując – można stwierdzić, że stosowane obecnie echokardiograficzne środki kontrastowe II generacji są bezpieczne pod warunkiem stosowania ich u pacjentów stabilnych klinicznie.

Piśmiennictwo:

1. *Senior R., Becher H., Monaghan M. et al.: Contrast echocardiography: evidence-based recommendations by European Association of Echocardiography. Eur. J. Echocardiogr. 2009, 10(2): 194-212.*
2. *Lipiec P., Wejner-Mik P., Krzemińska-Pakuła M. et al.: Accelerated stress real-time myocardial contrast echocardiography for the detection of coronary artery disease: comparison with 99mTc single photon emission computed tomography. J. Am. Soc. Echocardiogr. 2008, 21(8): 941-7.*
3. *Kaul S.: Myocardial contrast echocardiography: basic principles. Prog. Cardiovasc. Dis. 2001, 44(1): 1-11.*
4. *Dolan M.S., Gala S.S., Dodla S. et al.: Safety and efficacy of commercially available ultrasound contrast agents for rest and stress echocardiography a multicenter experience. J. Am. Coll. Cardiol. 2009, 53(1): 32-8.*
5. *Geleijnse M.L., Nemes A., Vletter W.B. et al.: Adverse reactions after the use of sulphur hexafluoride (SonoVue) echo contrast agent. J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown) 2009 Jan, 10(1): 75-7.*
6. *[online: www.emea.eu.int], dostęp: 22 lutego 2011 r.*
7. *[online: www.fda.gov] dostęp: 22 lutego 2011 r.*
8. *Lipiec P., Wejner-Mik P., Krzemińska-Pakuła M. et al.: Ocena perfuzji mięśnia sercowego w echokardiografii kontrastowej czasu rzeczywistego poprawia wartość diagnostyczną testu dipirydamolowego: doniesienie wstępne. Polski Przegląd Kardiologiczny 2006, 8(3): 187-192.*
9. *Romero J.R., Frey J.L., Schwamm L.H. et al.: Cerebral ischemic events associated with 'bubble study' for identification of right to left shunts. Stroke 2009, 40(7): 2343-8.*
10. *Serra V., Fernandez M.A.G., Zamorano J.L.: Microbubbles: basic principles. W: Zamorano J.L., Fernandez M.A.G.: Contrast echocardiography in clinical practice. Springer, Milan 2004: 19-44.*
11. *Wei K., Skyba D.M., Firschke C., Jayaweera A.R., Lindner J.R., Kaul S.: Interactions between microbubbles and ultrasound: in vitro and in vivo observations. J. Am. Coll. Cardiol. 1997, 29(5): 1081-8.*
12. *Ay T., Havaux X., Van Camp G. et al.: Destruction of contrast microbubbles by ultrasound: effects on myocardial function, coronary perfusion pressure, and microvascular integrity. Circulation 2001, 104(4): 461-6.*
13. *Kusnetzky L.L., Khalid A., Khumri T.M. et al.: Acute mortality in hospitalized patients undergoing echocardiography with and without an ultrasound contrast agent: results in 18,671 consecutive studies. J. Am. Coll. Cardiol. 2008, 51(17): 1704-6.*
14. *Varga A., Garcia M.A., Picano E.; International Stress Echo Complication Registry: Safety of stress echocardiography (from the International Stress Echo Complication Registry). Am. J. Cardiol. 2006, 98(4): 541-3.*

Adres do korespondencji:
dr hab. n. med. Piotr Lipiec
II Katedra Kardiologii Uniwersytetu Medycznego w Łodzi
91-347 Łódź, ul. Kniaziewicza 1/5
e-mail: lipiec@ptkardio.pl

© Medical Education. For private and non-commercial use only. Downloaded from https://www.journalsmededu.pl/index.php/alergoprofil: 03.08.2025; 19:44,22