

STRUČNI ČLANCI

NEŽELJENE REAKCIJE PRI UROGRAFIJI U KORELACIJI JONSKOG I NEJONSKOG JODNOG KONTRASTNOG SREDSTVA

Rade R. BABIĆ

Institut za radiologiju Kliničkog centra u Nišu

Radom su analizirane neželjene reakcije pri 6053 urografije (IVU) u korelaciji jonskih i nejonskih jodnih kontrastnih sredstava (JKS). U zavisnosti od alergološkog statusa vršen je odabir.TKS (jonsko ili nejonsko) kojim će se obaviti urografski pregled, kao i potrebne mere premedikacije. Neželjene reakcije na JKS registrovane su u 4,87% (1:20 IVU) i to u 5,67% (1:17 IVU) na jonsko JKS i u 2,39% (1:41 IVU) na nejonsko JKS. Pri intravenskoj aplikaciji jonskih JKS kod IVU neželjene reakcije su registrovane za 2,4 puta češće nego pri aplikaciji nejonskih JKS.

Ključne reči: jedno kontrastno sredstvo, urografija, neželjene reakcije

Uvod

Mnogobrojna istraživanja pokazala su da postoji tesna veza između hemijskih osobina jodnog kontrastnog sredstva (JKS) i njegovog učinka na organizam, kao što su dejstva JKS na ćelijsku membranu, vezivanja za proteine plazme, inhibicija enzimske aktivnosti, oslobađanje histamina, aktivacija komplementarnog sistema i dr. (*Babić, 1998; Yamaguchi i sar., 1991; Usenki sar., 1991; Ledić, 1996; Milatović, 1988; Dawson i Edgerton, 1983; Lasser i sar., 1981*).

Hemijska struktura JKS određuje hemijsko-fizičke osobine, kvalitet i hemotoksičnost JKS (*Almen, 1990; Bettmann, 1990; Dawson, 1996; Ansell, 1987*).

Hemijskim inženjeringom iz molekula jonskog JKS eliminisana je karboksilna grupa (-COO⁻), ubačena je jedna ili više hidrosilnih grupa (-OH) i stvorene su čvrste veze na mestu kidanja molekule JKS, sprečavajući njegovu disocijaciju na jone.

Sprečavajući disocijaciju molekula JKS, tj. prevođenje molekule jonskog JKS u molekulu nejonskog JKS, smanjena je osmotoksičnost i hemotoksičnost JKS, dok je apsorpciona moć JKS ostala nepromenjena.

Hidroksilne grupe (-OH) uvedene u molekule JKS su, uz istovremeno povećanje hidrosolubilnosti JKS, smanjile hemotoksičnost JKS. Neophodno je da hidroksilne grupe (-OH) uvedene u molekul JKS budu ravnomerno raspoređene u molekulu JKS, jer veća grupisanost hidroksilnih grupa (-OH) na jednom kraju molekula JKS povećava hemotoksičnost JKS.

Zatim, rastvoru nejonskog JKS, npr. Visopaque, dodate soli NaCl u CaCl_2 postižu izoosmolalnost JKS, dok joni natrijuma (Na^+) i kalcijuma (Ca^{++}) eliminišu aritmiju srca, a ujedno joni kalcijuma (Ca^{++}) sprečavaju nastanak kontrakcionog zastoja srca (*Jynge*, 1996). Dodavanjem jona natrijuma (Na^+) od 10-30 mM rastvoru nejonskog JKS (ali ne više od 30 mM ili manje od 10 mM jer se postiže suprotni efekat) smanjuje se depresivno dejstvo JKS na miokard (*Oksendal* i sar., 1991). Povećanom viskoznošću dimernog nejonskog JKS produženo je vreme transporta JKS krvnim sudom, čime je produženo opacifikiranje organa (*Pugh*, 1996).

Rezultat odnosa između hemijske strukture JKS i učinka JKS na organizam je podnošljivost aplikovanog JKS od strane organizma (*Babić \ Stojković*, 1999; *Babić* i *Živić*, 1999; *Babić*, 1998).

Rad ima za cilj da sagleda i analizira u kom stepenu težine i kakvoj incidenci JKS uzrokuju neželjene reakcije pri urografiji (IVU) u korelaciji jonskih i nejonskih JKS.

Naš rad

Materijal rada cine 6053 urografska pregleda obavljena u Specijalističkoj službi Instituta za radiologiju Kliničkog centra u Nišu, za period od januara 1994. godine do decembra 1999. godine.

Anamnestički, i svi drugi opšti i relevantni kliničko-laboratorijski podaci o svakom bolesniku pojedinačno, registrovani su u anketnom listu, kao i sva zapažanja o toku urografskog pregleda.

Na osnovu anamneze i drugih podataka stečene slike o svakom bolesniku, određuje se eventualna premedikacija i vrsta JKS koje će se upotrebiti za IVU pregled (u zavisnosti kakvim JKS toga trenutka raspoložemo), ili će se zbog kontraindikacije od pregleda odustati.

Urografski pregled obavljan je jonskim ili nejonskim JKS iste koncentracije (300 mg I/ml) ili njoj približne, u količini od 0,5 - 1 nil/kg telesne težine bolesnika. Pre intravenske (i.v.) aplikacije JKS je zagrejano na temperaturu telu. Aplikacija JKS odvijala se preko braunile, kao spori bolus.

Obrađeno i analizirano je 6053 urografska nalaza (tabela 1), od čega su 4587 urografija urađene jonskim JKS (75,78%) i 1466 urografija nejonskim JKS (24,21%).

Tabela 1. Zastupljenost neželjenih reakcija pri 6053 urografije sa i bez medikamentozne pripreme tokom primene jonskog ili nejonskog JKS

Vrsta JKS	Pripema bolesnika	Broj pregledanih bolesnika	Procenat pregledanili bolesnika	Broj neželjenih reakcija	Procenat neželjenih reakcija
	bez	4315	71,29%	260	6,02%
	sa	272	4,49%	0	0%
Jonsko		4.587	75,78%	260	5,67%
	bez	1417	23,41%	34	2,40%
	sa	49	0,80%	1	2,04%
Nejonsko		1466	24,21%	35	2,39%
Ukupno		6053	100%	295	4,87%

Na seriji od 6053 obavljene urografije (tabela 2) registrovano je ukupno 295 (4,87% ili 1 : 20 TVU) neželjene reakcije JKS, pri čemu su registrovane neželjene reakcije slabog intenziteta u 210 bolesnika (3,47% ili 1 : 28 IVU), srednje-teškog intenziteta u 70 bolesnika (1,16% ili 1 : 86 IVU) i teške reakcije u 15 bolesnika (0,25% ili 1 : 403 IVU), dok fatalnog ishoda nije bilo (0%).

Tabela 2. Incidenca neželjenih reakcija prema stepenu težine u toku urografije jonskim i nejonskim JKS kod 6053 bolesnika

Stepen težine neželjene reakcije	Vrsta JKS	Broj urografija	Broj neželjenili reakcija	Odnos neželjenih reakcija prema broju urografija	Procenat neželjenili reakcija
	jonsko	4587	187	1 : 24	4,08%
	nejonsko	1466	23	1 : 63	1,57%
Slaba		6053	210	1 : 28	3,47%
	jonsko	4587	60	1 : 76	1,31%
	nejonsko	1466	10	1 : 146	0,68%
Srednje teška		6053	79	1 : 86	1,16%
	jonsko	4587	13	1 : 352	0,28%
	nejonsko	1466	2	1 : 733	0,14%
Teška		6053	15	1 : 403	0,25%
	jonsko	4587	0	0	0%
	nejonsko	1466	0	0	0%
Fatalna		6053	0	0	0%
	jonsko	4587	260	1 : 17	5,67%
	nejonsko	1466	35	1 : 41	2,39%
Ukupno		6053	295	1 : 20	4,87%

U seriji od 4587 urografija urađenih jonskim JKS registrovane su neželjene reakcije u 260 bolesnika (5,67% ili 1 : 17 IVU) i to: slabe reakcije u

187 bolesnika (4,08% ili 1 : 24 IVU), srednje teške reakcije u 60 bolesnika (1,31 % ili 1 : 76 IVU) i teške reakcije u 13 bolesnika (0,28% ili 1 : 352 IVU), dok fatalnog ishoda nije bilo.

Na seriji od 1466 urografija urađenih nejonskim JKS registrovane su neželjene reakcije u 35 bolesnika (2,39% ili 1 : 41 IVU) i to: lake reakcije u 23 bolesnika (1,57% ili 1 : 63 IVU), srednje teške reakcije u 10 bolesnika (0,68% ili 1 : 146 IVU) i teške reakcije u 2 bolesnika (0,14% ili 1 : 733 IVU), dok fatalnog ishoda nije bilo.

Diskusija

Primena nejonskog JKS pruža bolesniku, uglavnom, bezbedan a radiologu miran pregled, jer nejonska JKS obezbeđuju njihovu pasivnost u bolesnika sa alergijskom diatezom, pružaju odličnu toleranciju prema plazma sistemu, redukuju nivo javljanja povratne alergoidne reakcije, smanjuju i do deset puta rizik od smrti u odnosu na jonsko JKS, a zbog smanjene toksičnosti ćelije ga tolerišu (*Bashore* i sar., 1987; *Fischer*, 1988; *Greenberger* i sar., 1985, *Greenberger* i *Patterson*, 1991; *Levesque*, 1990). Međutim, visoka cena nejonskih JKS, ograničava i sputava njihovu primenu. Pa ipak, cena koštanja nejonskog JKS ne sme da utiče na radiologa, da na račun zdravlja a katkada i života bolesnika a zbog zaštite budžeta zdravstvene ustanove, ograniči indikaciono područje primene nejonskog JKS. Indikaciono područje primene nejonskog JKS *Bashore* (1987) ograničava na bolesnike sa srčanim i renalnim oštećenjima, šećernom bolešću, multiplim mijelomom, srpastom anemijom, dehidratiranih bolesnika i onih sa preležanim anafilaktičkim šokom. Sličnog mišljenja je i *Bettmann* (1990), po kome bolesnici koji su doživeli alergoidne reakcije na JKS, sa pozitivnom istorijom na alergiju i srčani bolesnici imaju beneficije za primenu nejonskog JKS, dok su beneficije nejonskog JKS ograničene u bubrežnih bolesnika i bolesnika sa šećernom bolešću. Kod bolesnika sa doživljenim anafilaktoidnim reakcijama na JKS indikovana je primena nejonskog JKS (*Babić*, 1998). Primena nejonskog JKS prema *Katayama* i sar. (1990) postiže se značajna prevencija u nastanku minornih i intermedijalnih reakcija, a gotovo je beznačajna u prevenciji nastanka teških reakcija. Prema *Bettmann-u* (1990) nejonsko JKS nije neophodno primenjivati u bolesnika mlađih od 10 i starijih od 80 godina, u bolesnika u kojih je pregled jednim JKS protekao mirno, bez komplikacija ili u bolesnika u kojiili je potrebno aplikovati preko 100 ml JKS. Primena nejonskog JKS ne pruža apsolutnu zaštitu bolesnika, već, naprotiv, i ova JKS mogu dovesti do teške reakcije, pa i do fatalnog ishoda (*Fischer*, 1988).

Na osnovu sopstvenih ili zbimih rezultata brojni autori ukazuju da se pri primeni nejonskih JKS značajno ređe javljaju alergoidne reakcije, nego kada se primenjuju jonska JKS.

Tako, *Yamaguchi* i sar. (1991), u seriji od 169184 IVU primenom jonskog JKS, registruje 12,66% alergoidnih reakcija, a u seriji od 168363 pregleda nejonskim JKS registruje 3,13% alergoidnih reakcija.

Katayama i sar. (1990) na seriji od 337647 endografskih pregleda beleži 12,66% alergoidnih reakcija najonsko JKS i 3,13% na nejonsko JKS.

Stronell (1987) beleži 8,35% neželjenih reakcija najonsko JKS u toku 371 IVU pregleda (lake reakcije u 1,27%, srednje teške reakcije u 0,50%) i 1,78% neželjenih reakcija na nejonsko JKS pri 393 pregleda (lake reakcije u 6,20% i srednje teške reakcije u 2,15%).

Neželjene reakcije u našoj seriji od 6053 IVU registrovane su u 5,67% kod primene jonskog JKS i u 2,39% kod primene nejonskog JKS.

Rezultati *Yamaguchi* i sar. (1991), *Katayama-e* i sar. (1990) i *Stronell-a* (1987) evidentno pokazuju da je incidenca neželjenih reakcija pri primeni nejonskog JKS 3-4 puta manja u odnosu na incidencu ovih reakcija pri primeni jonskih JKS. Naši nalazi pokazuju da nejonska JKS uzrokuju preko 2,4 puta ređe neželjene reakcije nego jonska JKS.

Kod bolesnika sa srčanim tegobama, prema mišljenju *Ledića* (1986) i *Bettmann-a* (1991), najbolje je aplikovati nejonska JKS, jer ona, kako tvrde *Schwab* i sar. (1989) smanjuju incidencu i intenzitet kardiovaskularnih komplikacija. Međutim, mi smo u našoj seriji od 1466 urografija, urađenih nejonskim JKS, zabeležili dve teške reakcije u kardijačnih bolesnika (u jednog retrosternalni bol, a u drugog retrosternalni bol, zujanje u ušima i glavobolja), sanirane antišok terapijom. Naš je stav da nejonska JKS ne pružaju apsolutnu zaštitu bolesnika, već i ona mogu dovesti do teške reakcije, pa i do fatalnog ishoda.

Zaključak

Našom studijom u intervalu od januara 1994. do decembra 1999. godine, obrađeno i analizirano je 6053 urografska nalaza, od čega je 4587 (75,78%) urografija urađeno jonskim JKS a 1466 (24,21 %) nejonskim JKS.

I jonska i nejonska JKS daju neželjene reakcije.

Na učinjenoj seriji od 6053 urografska pregleda, neželjene reakcije na JKS zbile su se u 295 bolesnika (5,67% ili 1 : 20 TVU).

Na učinjenoj seriji od 4587 urografija jonskim JKS, neželjene reakcije registrovane su u 260 bolesnika (5,67% ili 1 : 17 TVU).

Na učinjenoj seriji od 1466 urografija nejonskim JKS, neželjene reakcije registrovane su u 35 bolesnika (2,39% ili 1 : 41 IVU).

Letalnog ishoda pri primeni i jonskog i nejonskog JKS nije bilo.

Pri i. v. aplikaciji jonskih JKS kod urografije neželjene reakcije su registrovane za 2,4 puta češće nego kada su aplikovana nejonska JKS.

Izbor JKS (jonsko ili nejonsko) je jedna od bitnih karika u prevenciji nastanka neželjenih reakcija u bolesnika kojima se oridinira JKS. Pri tome, izuzetnu prednost imaju nejonska JKS nad jonskim JKS.

Literatura

Almen, T. (1990). Contrast media: the relation of chemical structure. *Animal toxicity and adverse clinical.* Am. J. Cardiol., 66, 2F-8F.

Ansell, G. (1987). An epidemiologic report on adverse reactions in urography: ionic and nonionic media. *Diagnostic Imaging Supplement*, 9, 6-10.

Babić, R. R. i Stoiljković, S. (1999). Kontrastna nefropatija - novija saznanja i naše istraživanje. *Acta medica Medianae*, 7, 33-44.

Babić, R. R. i Živić, S. (1999). Neželjne pojave od kontrastnih sredstava pri urografiji kod dece. *Acta medica Medianae*, 2, 79-86.

Babić, R. R. (1998). Neželjene pojave od kontrastnih sredstava pri urografiji sa predlogom mera za smanjenje rizika. *Doktorska disertacija.* Univerzitet. Beograd.

Bashore, (M.) T., Mark, (B.) D., Davidson, C., Kissol, K., Skelton, (N.) T. and Pryor, D. (1987). Iopamidol use in the cardiac catheterization laboratory: initial experience in 1.750 patients. *Diagnostic Imaging Supplement*, 9, 19-22.

Bettmann, (A.) M. (1990). Ionic versus nonionic contrast agents for intravenous use: are all the answers in?, *Radiology*, 175, 616-618.

Dawson, (P.) B. and Edgerton, D. (1983). Contrast media and enzyme inhibition. I. Cholinesterase. *The British Journal of Radiology*, 56, 653-656.

Dawson, P. (1996). The non-ionic isotonic contrast agents. Perspectives and controversies. *Eu radiol.*, 6, S20-S24.

Fischer, (W.) H. (1988). Cost vs safety. The use of low-osmolar contrast media. *JAMA*, 260, 1614-1614.

Greenherger, (A.) P., Patterson, R. and Tapio (M.) C. (1985). Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Advers experience with cimetidine and of beta-adrenergic antagonists. *Arch. Intern. Med.*, 145, 2197-2200.

Grenberger, (A.) P. and Petterson R., (1991). The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in the risk patients. *J. Allergy Clin. Immunol.*, 87, 867-872.

Jynge, P. (1996). Sodium-calcium balance in coronary angiography and experimental experience with iodixanol. *Eur. Radiol.*, 6, S8-S12.

Katayama, H., Yamaguchi, K., Kozuka, T., Takashima, T., Seez, P. and Matsuura, K. (1990). Adverse reactions to ionic and nonionic contrast media. A report from the Japanese Committee on the safety of contrast media. *Radiology*, 175, 621-628.

Lasser, (C.) E., Lang (H.) et al. (1981). Prekalikrein - kalikrein in conversion: rate a predictor for contrast material catastrophes. *Radiology*, 740, 11-15.

Ledić, S. (1986). Kontrastna sredstva u radiologiji. Današnje stanje, komplikacije i preventiva. *Vojnosanitetski pregled*, 43, 451-461.

Ledić, S. (1996). Nova nejonska kontrastna sredstva - korak ka većoj sigurnosti u radiološkoj dijagnostici (III deo). *Radiol. Arch. Srb.*, 10, 867-874.

Levesque, (M.) S. (1990). Prevention des accidents d'intolerance aux produits de contraste iodes. *Le Presse Medicale*, 19, 562-565.

Milatović, S. (1987). Kontrastna sredstva u kompjuterizovanoj tomografiji parenhimatoznih organa. Doktorska disertacija. Univerzitet. Niš.

Oksendal, (N.) A., Holten, T., Baath, L. and Junge, P. (1991). Effects of low osmolar contrast media on cardiac function: optimal sodium concentration for contractility. *Acta Physiol. Scand.*, 599, 149-155.

Pugh, (D.) N. (1996). Haemodynamic and rheollogical effects of contrast media: the role of viscosity and osmolality. *Eur. Radiol.*, 6, S13-S15.

Schwab, (J.) S., Hlatky, (A.) M., Piper, (S.) K., Davidson, (J.) C., Morris, (G.) K., Skleton, (N.) T. and Bashore, (M.)T. (1989). Constrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *The New England Journal of Medicine*, 320, 149-153.

Stronel, (D.) R. (1987). Clinical experiences with iopamidol in outpatient angiography. *Diagnostic Imaging Supplement*, 9, 11-11.

Usenk, (N.) A., Gavhljuk, (A.) C., Bolotova, (N.) E i Šimanovskij, (L.) N. (1991). Vlijanie rentgenokontrastnih sredstv na spontanij gemoliz eritrocitov čeloveka i vazmožnie puti ego reguljacijii. *FaiTnakol i toksikol.*, 54, 51-53.

Yamaguchi, K., Katayama, H., Takashima, T., Kozuka, T., Seez P. and Matsuura, K. (1991). Prediction of severe adverse reactions to ionic and nonionic contrast media in Japan: evaluation of pretesting. A report from the Japanese Committe on the safety contrast media. *Radiology*, 178, 363-367.

LES REACTIONS NONDESIRABLES LORS DE L'UROGRAPHIE DANS LA CORRELATION DU MOYEN DE CONTRASTE IONIQUE ET NONIONIQUÉIODIQUE

Rade R. BABIĆ

Institut radiologique du Centre clinique de Niš

Dans le travail l'auteur a fait l'analyse des reactions nondesirables dans la correlation des moyens de contraste ionique et nonioniques iodiques (ICM).

En dependance du status allergique on a fait le choix du moyen de contraste (ionique ou nonionique) par lequel on fera l'examen urographique ainsi que des mesures necessaires de la premedication.

Les reactions sur JKS sont enregistrees chez 4,87 pour cent (1:20 IVU) et cela chez 5,67 pour cent (1:17 IVU) sur ICM ionique et 2,39 pour cent (1:41 IVU) sur nonionique ICM.

Lors de l'application des ICM ionique chez IVU les reactions nondesirables sont enregistrees 2,4 fois plus souvent que lors de l'application de ICM nonioniques.

Les mots cles: Le moyen de contraste ionique, urographie et les reactions nondesirables

**UNDESIRE REACTIONS AT THE UROGRAPHY IN THE
CORRELATION OF THE IODIC AND THE NON-IODIC CONTRAST
MEDIA**

Rade R. BABIĆ

Institute for Radiology of the Clinical Center, Niš

The paper analyzes the undesired reactions at 6053 urographies (IVU) in the correlation of the iodic and the non-iodic contrast media (ICM).

Depending on the allergological status the ICM (iodic or non-iodic) is chosen for the sake of carrying out an urographic examination as well as the necessary premedication measures.

The undesired reactions to the TCM are registered in 4,87% (1:20 IVU), namely in 5,6% (1:17 IVU) to the iodic and in 2,39% (1:41 IVU) to the non-iodic ICM.

At the intravenous application of the iodic ICM at the IVU the undesired reactions are registred for 2,4 times more often than at the application of the non-iodic TCM.

Key words: Iodic contrast medium, urography, undesired reactions

Autor: Dr sci Rade R. Babić, radiolog, Institut za radiologiju Kliničkog centra u Nišu; kućna adresa: Niš, Vase Smajevića 22.

(Rad je Uredništvo primilo 3. marta 2000. godine)