

Гіперчутливість до йодовмісних контрастних засобів: міфи та реалії

С.В. Зайков^{1,2}, І.К. Калікіна¹, Т.В. Кириленко³, Е.М. Дмитрієва³

1. Національний університет охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика, м. Київ, Україна

2. ДУ «Національний науковий центр фтизіатрії, пульмонології та алергології ім. Ф.Г. Яновського НАМН України», м. Київ, Україна

3. Вінницький національний медичний університет ім. М.І. Пирогова, м. Вінниця, Україна

Конфлікт інтересів: відсутній

ОБҐРУНТУВАННЯ. Внутрішньовенні йодовмісні контрастні засоби (ЙКЗ) широко використовуються в медичній практиці в усіх країнах світу. Зокрема, лише в США 2019 року було проведено 80 мільйонів комп'ютерних томографій, і приблизно в 37,5 % з них застосовувалися ЙКЗ. Побічні реакції на них можуть виникати безпосередньо після їх введення або бути відтермінованими. На сьогодні лікарі різного фаху недостатньо поінформовані про особливості клініки, діагностики, лікування та профілактики реакцій гіперчутливості (РГЧ) до ЙКЗ.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ. Пошук доступних джерел інформації, їх аналітичне опрацювання й обговорення отриманих результатів.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ. Легкі негайні РГЧ трапляються частіше, ніж відтерміновані, та проявляються у вигляді локалізованої кропив'янки та свербіжу шкіри, поодиноких вузликів висипань, відчуття свербіння або подрапування в горлі, закладеності носа, чхання, ринореї, кон'юнктивіту. РГЧ середнього ступеня тяжкості демонструють ознаки й симптоми, які є вираженішими, ніж у разі легких реакцій, але не призводять до зміни показників життєдіяльності. Це може бути генералізована кропив'янка, набряк обличчя, стиснення в горлі, хрипкий голос, візінг, бронхоспазм. Ці реакції зазвичай потребують медикаментозного лікування та мають потенціал перерости в тяжкі, якщо їх прояви не усувати. Тяжкі реакції супроводжуються ознаками та симптомами, які часто є небезпечними для життя й можуть призвести до стійкої втрати працездатності або смерті, якщо не вжити належних заходів. Відтерміновані реакції на ЙКЗ найчастіше супроводжуються легкими шкірними проявами, пов'язаними з Т-клітинними механізмами. Проте існують й описи клінічних випадків тяжких шкірних побічних реакцій, як-от гострий генералізований екзантематозний пустульоз, медикаментозна висипка з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), а також синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз. Для діагностики РГЧ до ЙКЗ слід використовувати збір алергологічного анамнезу в пацієнтів, шкірні тести із цими препаратами, вибір яких залежить від механізму імуніопосередкованої реакції. Тактика ведення пацієнтів з РГЧ до ЙКЗ до кінця не відпрацьована й на сьогодні ґрунтується на заміні причинного ЙКЗ на альтернативний, а також за показаннями на проведенні швидкої десенсибілізації.

ВИСНОВКИ. Незважаючи на результати досліджень щодо проблеми побічної дії ЙКЗ, існує ціла низка досі невіршених питань, що потребують проведення подальших досліджень. До них слід віднести такі: 1) необхідність реєстрації в медичній документації всіх випадків побічних реакцій при використанні ЙКЗ з визначенням причинного препарату, який зумовив реакцію, описом типу реакції із застосуванням термінології, що використовується в літературі з алергології й імунології, а також описом отриманого пацієнтом лікування; 2) організація виявлення осіб з підвищеним ризиком РГЧ до ЙКЗ та встановлення користі заходів щодо зниження їх ризику шляхом проведення премедикації антигістамінними препаратами та глюкокортикостероїдами; 3) подальше визначення цінності стратегії заміни препаратів для контрастування; 4) створення національного реєстру пацієнтів з РГЧ, зокрема до ЙКЗ; 5) впровадження вимірювань рівня триптази сироватки крові після тяжкої реакції на ЙКЗ у стратифікацію ризику для майбутніх обстежень пацієнтів з контрастуванням; 6) вивчення діагностичної цінності та потенційної ролі, яку шкірне тестування може відігравати в підборі альтернативних безпечних ЙКЗ; 7) подальші дослідження ефективності та безпечності швидкої десенсибілізації ЙКЗ.

КЛЮЧОВІ СЛОВА: гіперчутливість, йодовмісні контрастні засоби, клініка, діагностика, профілактика.

Hypersensitivity to iodine-containing contrast media: myths and realities

S.V. Zaikov^{1,2}, I.K. Kalikina¹, T.V. Kyrylenko³, E.M. Dmytriieva³

1. Shupyk National Healthcare University of Ukraine, Kyiv, Ukraine

2. SI "National Scientific Center of Phthisiology, Pulmonology and Allergology named after F.G. Yanovsky of the NAMS of Ukraine", Kyiv, Ukraine

3. National Pirogov Memorial Medical University, Vinnytsia, Ukraine

Conflict of interest: none

BACKGROUND. Intravenous iodine-based contrast media (ICM) are widely used in medical practice worldwide. For instance, in the United States alone, 80 million computed tomography scans were performed in 2019, with ICM used in approximately 37.5 % of them. Adverse reactions to these agents may occur immediately following administration or be delayed. Currently, physicians across various specialties lack sufficient knowledge regarding the clinical presentation, diagnosis, treatment, and prevention of hypersensitivity reactions (HSRs) to ICM.

MATERIALS AND METHODS. A search for available sources of information, their analytical processing, and a discussion of the obtained results.

RESULTS AND DISCUSSION. Mild immediate-type HSRs occur more frequently than delayed ones and manifest as localized urticaria and pruritus, isolated papular eruptions, a sensation of itching or scratching in the throat, nasal congestion, sneezing, rhinorrhea, and conjunctivitis. Moderate HSRs present with signs and symptoms that are more pronounced than those of mild reactions but do not alter vital signs. These may include generalized urticaria, facial swelling, throat tightness, hoarseness, wheezing, and bronchospasm. Such reactions typically require pharmacological treatment and have the potential to progress to severe reactions if the symptoms are not addressed. Severe reactions are characterized by signs and symptoms that are often life-threatening and may lead to permanent disability or death if appropriate measures are not taken. Delayed reactions to ICM are most frequently accompanied by mild cutaneous manifestations associated with T-cell mechanisms. However, clinical cases of severe cutaneous adverse reactions – such as acute generalized exanthematous pustulosis, drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS syndrome), and Stevens-Johnson syndrome / toxic epidermal necrolysis – have also been described. Diagnosing HSRs to ICM involves obtaining an allergy history and performing skin tests with these agents, with the choice of test depending on the mechanism of the immune-mediated reaction. The management strategy for patients with hypersensitivity to ICM has not yet been fully standardized; currently, it relies on substituting the causative agent with an alternative one and, where indicated, performing rapid desensitization.

CONCLUSIONS. Despite the research findings regarding adverse reactions to ICM, a number of unresolved issues remain that require further study. These include: 1) the necessity of documenting all adverse reactions associated with ICM use in medical records, specifically identifying the causative agent responsible for the reaction; description of the reaction type using terminology employed in the allergology and immunology literature, as well as a description of the treatment received by the patient; 2) organization of the identification of individuals at increased risk of HSRs to ICM and determination of the benefits of risk-reduction measures – specifically premedication with antihistamines and corticosteroids; 3) further determination of the value of a strategy for switching contrast agents; 4) establishment of a national registry of patients with HSRs, particularly to ICM; 5) incorporation of serum tryptase level measurements – following a severe reaction to ICM – into risk stratification for future contrast-enhanced examinations; 6) study of the diagnostic value and potential role of skin testing in selecting safe alternative ICM; 7) further research into the efficacy and safety of rapid ICM desensitization.

KEY WORDS: hypersensitivity, iodinated contrast media, clinical presentation, diagnosis, prevention.

Актуальність проблеми

Йодовмісні контрастні засоби (ЙКЗ) є незамінними в сучасній радіології, але реакції гіперчутливості (РГЧ) до них залишаються клінічно значущою медичною проблемою [78, 124]. Хоча загальна частота побічних реакцій при застосуванні сучасних неіонних низькоосмолярних ЙКЗ є відносно низькою [111], зростання обсягів їх використання призвело до збільшення кількості РГЧ [53]. Зокрема, лише в США 2019 року було проведено 80 мільйонів комп'ютерних томографій, і приблизно в 37,5 % з них застосовувалися ЙКЗ. Доведено, що частота побічних реакцій знизилася після того, як високоосмолярні контрастні речовини (ВОКР) були замінені низькоосмолярними контрастними речовинами (НОКР), але все одно наразі частота лише гострих реакцій коливається від 0,2 до 0,7 % випадків [11, 30, 66, 117]. Ці реакції варіюються від легкої кропив'янки до загрозової для життя анафілаксії [10, 24, 26, 52]. При цьому побічні реакції під час використання ЙКЗ можуть виникати безпосередньо після їх введення або бути відтермінованими [17].

Сучасний консенсус щодо медикаментозної алергії виділяє дві основні категорії механізмів розвитку реакцій

негайного типу: імуноопосередковані (зокрема, IgE-опосередковані) реакції та не-IgE-залежні реакції «інфузійного типу», зумовлені безпосередньою активацією опасистих клітин і фізико-хімічними властивостями (наприклад, шляхами, опосередкованими рецептором MRGPRX2) [122]. Ці механізми клінічно не відрізняються, проте мають важливе значення для діагностичної чутливості й тактики ведення пацієнтів, оскільки шкірні та провокаційні проби виявляють переважно механізми, опосередковані імуноглобуліном E (IgE) або Т-клітинами, і не дають змоги надійно відтворити реакції негайного типу, не опосередковані IgE [12, 14-16, 104]. РГЧ сповільненого типу, які згідно з рекомендаціями Європейської академії алергії та клінічної імунології (EAACI) визначаються як такі, що виникають більш ніж через 1 годину після введення препарату, зазвичай опосередковані Т-клітинами та проявляються переважно шкірними висипаннями, хоча тяжкі шкірні побічні реакції трапляються рідко [13-16, 104].

Попри наявність діагностичних методів, зокрема шкірних прик-тестів (ШПТ), внутрішньошкірних тестів (ВШТ) та провокаційних проб з ЙКЗ, практика їх застосування та прогностична цінність різняться [53], про що буде вказано нижче.

Крім того, багатьом пацієнтам безпідставно приписують «алергію на йод», що призводить до невиправданої відмови від необхідних методів візуалізації з контрастуванням, затримок у встановленні діагнозу та додаткового навантаження на систему охорони здоров'я [15, 23, 53, 107]. Тому вкрай важливою є точна стратифікація ризику, особливо для груп пацієнтів, які часто проходять процедури з контрастуванням, зокрема онкологічних хворих і пацієнтів із серцево-судинними хворобами [23, 92, 107].

Пацієнти, які мають у медичній документації дані про наявну алергію на ЙКЗ, створюють серйозну багатодисциплінарну клінічну проблему, що потребує від медичних працівників ретельного збору в таких осіб анамнезу та збалансованого оцінювання потенційних ризиків рецидивів реакцій порівняно з ризиками від премедикації або повної відмови від застосування препарату в разі такої потреби. Наслідком цього є збільшення випадків використання для профілактики розвитку РГЧ глюкокортикостероїдів (ГКС) і антигістамінних препаратів (АГП). При цьому існує розбіжність у доцільності застосування такої тактики в настанові Американської колегії радіологів (ACR), яка рекомендує премедикацію для запобігання повторним РГЧ у пацієнтів з реакцією на ЙКЗ в анамнезі, й оновлених практичних рекомендаціях з анафілаксії 2020 року, які радять відмовитися від рутинного введення ГКС та/або АГП для профілактики анафілаксії в пацієнтів з РГЧ до ЙКЗ в анамнезі; подібні розбіжності існують і між відповідними рекомендаціями європейських і північноамериканських фахівців [5, 6, 34, 97]. Окрім того, тоді як настанова ACR зазначає, що заміна ЙКЗ в межах одного класу речовин може допомогти знизити ймовірність повторної реакції до ЙКЗ, у практичних рекомендаціях з анафілаксії ця стратегія взагалі не обговорюється. До того ж навколо ЙКЗ досі існує багато міфів, як-от зв'язок розвитку РГЧ до ЙКЗ з наявністю алергії на йод і морепродукти.

З метою усунення вказаних вище розбіжностей було створено багатодисциплінарну робочу групу, до складу якої ввійшли лікарі-алергологи/імунологи з досвідом роботи з ЙКЗ від Американської академії алергії, астми й імунології (AAAAI), а також лікарі-радіологи від Комітету ACR з лікарських засобів і контрастних речовин [118]. Метою групи було розробити консенсусні рекомендації щодо діагностики, лікування та профілактики РГЧ до ЙКЗ для лікарів різного фаху, які призначають указані речовини. У цих рекомендаціях РГЧ до ЙКЗ традиційно були розподілені на негайні та відтерміновані, оскільки підходи до ведення відповідних категорій пацієнтів різняться.

Епідеміологія та патогенез негайних РГЧ до ЙКЗ

Негайні реакції до НОКР та ізоосмолярних контрастних речовин виникають у 0,3-1,4 % випадків ін'єкцій і найчастіше є легкими (0,2-0,5 %) або середнього ступеня тяжкості (0,04-0,1 %) [23, 55, 73, 100, 117]. Повідомлення про тяжкі реакції є рідкісними (0,005-0,06 %), так само як і про летальні випадки внаслідок них (0,0006 %). Слід зазначити, що на сьогодні існують суперечки щодо патогенезу негайних реакцій до ЙКЗ. У більшості пацієнтів ці реакції не є IgE-опосередкованими, хоча й нерідко трапляються

IgE-опосередковані реакції. Симптоми не-IgE-опосередкованих реакцій є результатом вивільнення медіаторів з тучних клітин і базофілів через неспецифічне зв'язування контрастної речовини з мембранними рецепторами, осмолярний ефект контрастних речовин або опосередковану активацію системи комплементу та кінінів [62, 69, 77]. Однак є повідомлення про позитивні результати шкірних тестів з неподазрозливними концентраціями ЙКЗ, що підтверджує IgE-опосередкований патогенез частини РГЧ, особливо з тяжким перебігом. IgE-опосередковані реакції до ЙКЗ проявляються через викид медіаторів унаслідок участі в їх розвитку імунологічних механізмів, що й пояснює позитивні результати шкірних тестів [25, 57, 62, 69, 76, 77, 90].

Слід зазначити, що в настанові ACR з контрастних речовин [5, 6] негайні реакції, зумовлені неімуноопосередкованими фізіологічними механізмами, називаються «алергоподібними» й поділяються на легкі, середні або тяжкі. Неімуноопосередковані побічні реакції, або непереносимість (синонім фізіологічних реакцій), – це реакції, які зазвичай характеризуються симптомами, що минають самостійно, не прогресують і не потребують лікування (наприклад, ізольована нудота чи блювання без інших системних симптомів, озноб або відчуття тепла, головний біль, зміна смаку, запаморочення чи переднепритомний стан без гіпотензії), а також реакції, які можуть потребувати уваги з боку належним чином підготовленого медичного персоналу (наприклад, вазовагальні реакції, панічні атаки, гіпертензія, біль у грудях, аритмії та судоми). Ці фізіологічні реакції не потребують премедикації при майбутніх введеннях ЙКЗ.

Ведення пацієнтів з негайними РГЧ до ЙКЗ

Інша тактика має використовуватися при РГЧ до ЙКЗ, у розвитку яких беруть участь імунні механізми. Легкі реакції проявляються у вигляді локалізованої кропив'янки та свербіжної шкіри, поодиноких вузликів висипань, відчуття свербіння або подрапування в горлі, закладеності носа, чхання, ринореї, кон'юнктивіту. РГЧ середнього ступеня тяжкості демонструють ознаки й симптоми, які є вираженішими, ніж у разі легких реакцій, але не призводять до зміни показників життєдіяльності. Це може бути генералізована кропив'янка, набряк обличчя, стиснення в горлі, хрипкий голос, візінг, бронхоспазм. Ці реакції зазвичай потребують медикаментозного лікування та мають потенціал перерости в тяжкі, якщо їх прояви не усувати. Тяжкі реакції супроводжуються ознаками та симптомами, які часто є небезпечними для життя й можуть призвести до стійкої втрати працездатності або смерті, якщо не вжити належних заходів. Тяжкі реакції включають симптоми (набряк обличчя або гортані, стридор, бронхоспазм з порушенням дихання та розвитком гіпоксії, гіпотензія, тахікардія, системні реакції із залученням інших органів тощо), які відповідають критеріям анафілаксії, що визначається як гостра системна алергічна реакція з критеріями, розробленими фахівцями Національного інституту алергії й інфекційних хвороб США (NIAID) та Мережею харчової алергії й анафілаксії (FAAN), відмінними від підходу ACR до «анафілактоїдних» реакцій [4-6].

Анафілаксію на внутрішньовенні ЙКЗ слід підозрювати при гострому початку симптомів протягом кількох

Таблиця 1. Діагностичні критерії анафілаксії та вазовагальних реакцій [68]

Клінічні критерії	Вазовагальна реакція	Анафілаксія
Початок	Швидкий, протягом 15-30 хвилин	Тяжчі реакції розвиваються стрімкіше
Рівень свідомості	Запаморочення, короткочасна непритомність	Діапазон: від ясної свідомості до стійкої непритомності
Респіраторні порушення	Уповільнене дихання (без ознак утруднення)	Задишка, кашель, ринорея, відчуття стиснення в грудях, свистяче дихання, стридор
Стан шкіри	Блідість, пітливість, відчуття липкості шкіри	Свербіж, кропив'янка чи гіперемія (>90 %), ангіоневротичний набряк
Гастроінтестинальні порушення	Нудота, блювання	Нудота, блювання, спазми, діарея
Серцево-судинні порушення	Гіпотензія та рівень бадьорості покращуються в положенні лежачи на спині	Гіпотензія та стійка непритомність
Ведення пацієнтів	Положення лежачи на спині з підведеними ногами, холодний компрес на обличчя, заспокоєння; в тяжких випадках також можуть знадобитися внутрішньовенне введення рідини та кисень	Внутрішньом'язове введення епінефрину, положення лежачи на спині з підведеними ногами, внутрішньовенне введення рідини, кисень та інші заходи за потреби

хвилин після їх уведення. Зазвичай вона супроводжується ураженням шкіри / слизових оболонок, респіраторними порушеннями, гіпотензією або шлунково-кишковими розладами. Більшість реакцій виникає протягом 15-30 хвилин, а підтвердити діагноз допомагає підвищення рівня триптази в сироватці крові через 30-120 хвилин [25, 38]. Анафілаксію на ЙКЗ варто підозрювати в разі гострого початку захворювання протягом кількох хвилин після внутрішньовенного введення ЙКЗ та за відсутності інших відомих алергенів або тригерів. У таких ситуаціях анафілаксія вважається ймовірною, якщо виконуються будь-які два чи більше з таких критеріїв: 1) ураження шкіри, слизових оболонок або обох структур; 2) респіраторні порушення (дыхальна недостатність); 3) зниження артеріального тиску чи пов'язані із цим симптоми дисфункції життєво важливих органів. При цьому тяжка гіпотензія може перешкоджати проявам будь-яких інших симптомів анафілаксії, тому її слід підозрювати, коли немає іншої причини гострого початку тяжкої гіпотензії протягом кількох хвилин після внутрішньовенного введення ЙКЗ (наприклад, шок, сепсис або вазовагальна реакція) [41, 97, 120]. Значне чи персистивне блювання та/або тяжка діарея, якщо ці шлунково-кишкові симптоми в ізолюваному вигляді не відповідають критеріям анафілаксії та мають бути значно тяжчими, ніж типове блювання, котре швидко минає й може бути побічним ефектом ЙКЗ. Ці критерії треба враховувати як під час оцінювання та лікування гострої реакції до ЙКЗ в реальному часі, так і ретроспективно – під час визначення оптимального підходу до профілактики гострої реакції перед майбутніми дослідженнями з контрастуванням. Рівень триптази в сироватці крові, що перевищує вихідний показник і визначений у період між 30 хвилинами та кількома годинами (ідеально – 2 години, але потенційно до 4-6 годин) після появи вказаних симптомів, підтверджує діагноз анафілаксії, хоча цей лабораторний показник не відіграє ролі в терміновій діагностиці та невідкладній терапії [114]. Нормальний рівень триптази в сироватці крові не має достатньої чутливості, щоб повністю виключити діагноз анафілаксії [18, 97].

Вазовагальна реакція є важливим станом, який потрібно диференціювати з анафілаксією. Ознаки вазовагальних проявів можуть включати блідість шкіри, слабкість, нудоту,

блювання, підвищене потовиділення, брадикардію та гіпотензію [68]. Ці реакції зазвичай можна відрізнити від анафілаксії за відсутністю шкірних проявів: кропив'янки, ангіоневротичного набряку, припливів крові та свербежу, які спостерігаються в більшості випадків анафілаксії [43]. Пацієнти з вазовагальними реакціями зазвичай мають брадикардію, а не тахікардію, яка загалом характерна для анафілаксії, хоча брадикардія зрідка може виникати й під час анафілаксії через кардіоінгібіторний рефлекс. Відмінною рисою є те, що при вазовагальному стані брадикардія спостерігається відразу, тоді як при анафілаксії виникненню брадикардії передують тахікардія. Правильне розпізнавання пацієнтів з анафілаксією є вкрай важливим, оскільки затримка в уведенні епінефрину є фактором ризику несприятливих наслідків для пацієнтів [110]. Докладніші критерії розмежування анафілаксії та вазовагальних реакцій наведено в таблиці 1. Також важливо додати, що пацієнти, схильні до вазовагальних реакцій, не є кандидатами на премедикацію перед повторним уведенням ЙКЗ.

Крім вазовагальних реакцій, існують інші стани, з якими треба проводити диференційну діагностику анафілаксії. Перелік цих станів та основні відмінності їх від анафілаксії наведено в таблиці 2.

Традиційно з метою діагностики РГЧ негайного типу, в тому числі спричиненими ЙКЗ, використовується шкірне тестування (ШТ) з медикаментозними препаратами. При цьому саме для цієї групи препаратів результати його залежать від методу проведення ШТ. Відсутність позитивних результатів ШПТ узгоджується з даними про їхню обмежену корисність навіть у разі анафілаксії [53], тоді як ВШТ видаються необхідними; неодноразово було доведено, що вони мають вищу чутливість, особливо при системних або тяжких реакціях [8, 53]. Важливо розуміти, що негативні результати ШПТ свідчать про зниження, а не про повне усунення ризику, особливо щодо реакцій негайного типу (не опосередкованих IgE), які залежать від дози або швидкості введення препарату. Водночас гетерогенність механізмів гіперчутливості до ЙКЗ біологічно обґрунтовує відсутність повної кореляції між клінічними симптомами та результатами тесту, наслідком чого є той факт, що реакції негайного типу можуть відбуватися за механізмами, залежними

Таблиця 2. Диференційна діагностика анафілаксії та подібних до неї станів [118]

Подібні до анафілаксії стани	Основні їхні відмінні від анафілаксії риси
Загострення бронхіальної астми	Анамнез астми
Загострення хронічної кропив'янки	Анамнез хронічної кропив'янки
Індукована обструкція гортані або дисфункція голосових зв'язок	Відсутні супутні шкірні симптоми
Панічна атака	Значних змін життєвих показників немає
Стридор у разі синдрому Мюнхгаузена	Симульована анафілаксія без значних змін життєвих показників
Серцево-судинна патологія	Біль у грудях з іррадіацією в ділянку серця, підвищене потовиділення, задишка та відсутність шкірних симптомів
Цереброваскулярна патологія	Фокальний неврологічний дефіцит
Синдроми припливів	Супутні хвороби (наприклад, карциноїд, мастоцитоз, феохромоцитома)
Реакція на інші нещодавно прийняті лікарські засоби або вжиті продукти харчування	Часовий зв'язок з іншими лікарськими засобами або продуктами харчування
Синдром постуральної тахікардії	Постуральна тахікардія без ортостатичної гіпотензії; відсутність супутніх шкірних симптомів; в анамнезі – синдром постуральної тахікардії

або незалежними від IgE, тоді як реакції відтермінованого типу часто опосередковані саме Т-клітинами [115].

Провокаційний тест з ЙКЗ дає змогу додатково виявити сенсibilізованих до них пацієнтів, яких не вдалося ідентифікувати за допомогою ШТ. Саме тому цей метод залишається золотим стандартом для підтвердження гіперчутливості та визначення безпечних альтернатив для вибору ЙКЗ у пацієнтів з РГЧ до них [8, 14, 58, 115].

Перші дослідження, що оцінювали ефективність профілактики негайних РГЧ до ЙКЗ за допомогою ГКС, проводилися для запобігання повторним негайним реакціям при застосуванні ВОКР [20, 44, 45, 67]. Протоколи ведення пацієнтів передбачали премедикацію пероральними ГКС та H₁-АГП, з H₂-АГП й ефедрином або без них, з метою запобігання неспецифічному вивільненню гістаміну й інших медіаторів із циркулювальних базофілів, що є передбачуваним механізмом більшості реакцій на контрастні речовини [20, 44, 45, 67]. Дослідження, котрі оцінювали ефективність і безпеку премедикації, супроводжувалися суттєвими варіаціями режимів використання вказаних лікарських засобів і часу введення ГКС (наприклад, преднізолон 50 мг за 13, 7 та 1 годину до введення ЙКЗ; метилпреднізолон 32 мг за 12 і 2 години до ЙКЗ) [44, 51, 63, 67]. Слід зауважити, що для початку дії ГКС потрібно кілька годин, а їх використання пов'язане з гострою базопенією, що забезпечує підґрунтя для ефективності цих схем премедикації. Проте ризик несприятливих негайних РГЧ до ЙКЗ різко знизився з повсюдним упровадженням у медичну практику НОКР. Наразі немає високоякісних доказів, які підтверджували б користь премедикації ГКС для запобігання повторним реакціям у пацієнтів, які отримують НОКР, через варіації в протоколах премедикації та низьку частоту тяжких реакцій на НОКР. Зокрема, прямі ризики премедикації ГКС загалом вважаються незначними. Одним з найвищених ефектів є транзиторна безсимптомна гіперглікемія, що зазвичай триває 48 годин або менше. Транзиторний лейкоцитоз, безсоння, зміни настрою та потенційне підвищення ризику інфекцій вивчалися як можливі ефекти короточасного приймання пероральних ГКС, хоча в багатьох звітах короточасне приймання визначають як період до 30 днів, а не 12- чи 13-годинну схему лікування [5, 6, 19, 63, 85, 96, 97, 116].

Крім того, хоча АСР вважає це необов'язковим, деякі схеми премедикації включають АГП I покоління дифенгідрамін (або інші АГП, включно з препаратами II покоління). Прямі ризики від використання дифенгідраміну охоплюють антихолінергічний і седативний ефекти, які можуть погіршити здатність пацієнта керувати автомобілем. Непрямі ризики такої премедикації включають затримку діагностики через час, потрібний для завершення схеми премедикації [28, 29]. Із цієї причини роль премедикації стала суперечливою, оскільки постають питання щодо того, чи переважає потенційна користь (зниження ризику негайної реакції) потенційну шкоду (небажані ефекти від введення ГКС і АГП та збільшення тривалості перебування в стаціонарі для госпіталізованих пацієнтів) [28, 29, 49]. З огляду на істотно нижчу частоту негайних реакцій за рутинного використання НОКР, премедикація може становити більший ризик прямої шкоди, ніж прямої, якій ця схема покликана запобігти. Премедикація не рекомендується пацієнтам з легкими реакціями на ЙКЗ в анамнезі через низьку доказовість користі від такого втручання [37]. У таких ситуаціях краще замінити причинний препарат на альтернативний, що значно знижує ризик повторних РГЧ [1, 73, 80, 111]. Лише в рідкісних випадках таким пацієнтам премедикацію можна проводити після спільного прийняття медичного рішення лікарем і пацієнтом, за наявності стійкого бажання самого пацієнта або з огляду на специфічні клінічні обставини.

Однак фахівці [118] все-таки рекомендують премедикацію для пацієнтів з тяжкими реакціями до ЙКЗ в анамнезі, для котрих альтернативне призначення іншого ЙКЗ є неможливим, і коли несприятливі наслідки премедикації та затримки діагностики РГЧ є мінімальними, водночас визнаючи, що доказова база на підтримку цієї рекомендації є дуже низької якості [49, 73, 97]. Коли обставини вказують на високий ризик серйозної анафілаксії на підставі тяжкої реакції в анамнезі та наявності одного або кількох супутніх захворювань (наприклад, мастоцитозу), що зумовлюють вищий ризик розвитку серйознішої негайної РГЧ, баланс між потенційною користю та потенційною шкодою чи обтяженням схиляється на користь призначення премедикації ГКС з АГП або без них. Для пацієнтів із середньотяжкою

реакцією в анамнезі найдоцільнішим є підхід спільного прийняття рішень, який передбачає зважування ризиків і користі з індивідуального погляду, даючи пацієнту змогу брати участь у процесі прийняття медичних рішень шляхом висловлення своїх цінностей і вподобань [84]. Отже, загалом існує обмежена кількість доказів того, що премедикація при негайних РГЧ до ЙКЗ є корисною.

Ефективнішим заходом, аніж премедикація, при РГЧ негайного типу вважається заміна причинного ЙКЗ на інший засіб. Наприклад, Abe та співавтори [1] повідомили, що пряма заміна причинного ЙКЗ на альтернативний препарат асоціювалася з вищим рівнем захисту від розвитку РГЧ порівняно з премедикацією ГКС. Найвагоміші докази цього було отримано в дослідженні McDonald і співавторів [74]. Дослідники провели ретроспективну оцінку 1973 пацієнтів з негайною РГЧ, індукованою ЙКЗ, які пройшли 4360 комп'ютерних томографій з контрастуванням, і порівняли результати профілактики РГЧ до ГКС із даними прямої заміни ЙКЗ. Сама собою премедикація була неефективною для запобігання розвитку РГЧ у пацієнтів, які отримували той самий ЙКЗ, що й під час первинної реакції: 26 % (у 44 зі 172) проти 25 % (у 73 із 298) без профілактики. Проте пряма заміна ЙКЗ була високоефективною для запобігання розвитку РГЧ і призвела до виникнення таких реакцій лише в 3 % пацієнтів із премедикацією та в 6 % без премедикації. У систематичному огляді та метааналізі 6 досліджень [111], що включали 7155 дорослих пацієнтів з РГЧ на ЙКЗ в анамнезі, порівнювали результати 2826 пацієнтів, які отримували той самий ЙКЗ, та 4329 пацієнтів, які отримували інший ЙКЗ. Заміна на альтернативний ЙКЗ знижувала ризик розвитку РГЧ на 61 % порівняно з використанням того самого препарату в пацієнтів з негайною РГЧ в анамнезі. Тяжкі реакції виникли приблизно в 0,2 % пацієнтів (у 11 із 7155 пацієнтів у 6 дослідженнях, де повідомлялося про тяжкість реакцій), що обмежує можливість інтерпретації ефекту на тяжкі реакції. Дані субаналізу в цьому метааналізі показали, що премедикація не знижувала ризику повторних реакцій у загальній когорті пацієнтів. Стратегія прямої заміни ЙКЗ підтримується висновком про те, що пацієнти з позитивним шкірним тестом на причинний ЙКЗ часто мають негативний результат під час тестування з альтернативними препаратами [16, 22, 57, 95]. Загалом дані свідчать на користь заміни ЙКЗ для зниження частоти повторних реакцій у ситуаціях, коли це можливо та відомий причинний препарат. При цьому лише 1,6 % пацієнтів змогли назвати контрастний засіб, на який у них виникла РГЧ [87].

Епідеміологія та патогенез відтермінованих РГЧ до ЙКЗ

Слід підкреслити, що частоту відтермінованих РГЧ важко точно кількісно оцінити через пізній початок клінічних проявів (від кількох годин до 1 тижня після введення ЙКЗ), складність установлення причинно-наслідкового зв'язку та часту відсутність реєстрації таких випадків. Реакції також не завжди класифікуються відповідно до загальноприйнятих схем градації, що створює бар'єр для їхньої оптимальної характеристики. Наявна література не завжди розмежовує негайні та відтерміновані РГЧ до лікарських засобів. Кожен із цих наведених факторів може призвести

як до зниження, так і до завищення справжньої частоти відтермінованих РГЧ. Загалом вважається, що відтерміновані РГЧ до ЙКЗ трапляються рідше, ніж негайні, та становлять від 0,5 до 23 % від усіх випадків [119]. Кілька інших ретроспективних досліджень і щонайменше одне проспективне дослідження вказують на поширеність від 0,5 до 46 %, хоча включення реакцій фізіологічного типу (наприклад, зміна смакових відчуттів або занепокоєння) та врахування як внутрішньоартеріального, так і внутрішньовенного введення ЙКЗ могли спричинити такий широкий діапазон коливань частоти відтермінованих РГЧ до ЙКЗ [48, 61, 71, 89, 94]. Ретроспективний огляд понад 74 тисяч побічних реакцій на внутрішньовенні ін'єкції НОКР у Південній Кореї [71] показав, що відтерміновані реакції становили 11,4 % від усіх реакцій на ЙКЗ; понад 99 % з них проявлялися виключно шкірними симптомами, а 88 % – у формі макулопапульозної екзантеми.

Патофізіологічно відтерміновані РГЧ можуть бути пов'язані з Т-клітинним опосередкованим механізмом, оскільки дані біопсії шкіри при них демонструють периваскулярну інфільтрацію CD4 та CD8 Т-клітинами [101, 107]. Дані алергологічних обстежень з використанням шкірних тестів і провокаційних проб з ЙКЗ вказують на імунологічний механізм у понад 50 % випадків РГЧ [7, 12, 54, 65]. Припускають, що імунологічний механізм відтермінованих реакцій зумовлений структурою ЙКЗ, оскільки неіонні димерні засоби (наприклад, йодиксанол) пов'язані з більшою кількістю шкірних реакцій порівняно з неіонними мономерними ЙКЗ, хоча точний механізм розвитку неалергічної кропив'янки та/або ангіоневротичного набряку більш ніж через 6 годин після введення ЙКЗ залишається невідомим [5, 6].

Ведення пацієнтів з відтермінованими РГЧ до ЙКЗ

Відтерміновані реакції на ЙКЗ найчастіше супроводжуються легкими шкірними проявами, пов'язаними з Т-клітинними механізмами, причому неіонні димери частіше спричиняють такі реакції [5, 6, 71]. Переважна більшість відтермінованих РГЧ класифікуються як легкі, але існують й описи клінічних випадків тяжких шкірних побічних реакцій, як-от гострий генералізований екзантематозний пустулез [46, 72, 81, 82], медикаментозна висипка з еозинофілією та системними симптомами (DRESS-синдром), а також синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз [31, 60, 83, 86, 105].

Пацієнти з відтермінованими реакціями зазвичай не потребують додаткового моніторингу, а премедикація при них не довела своєї ефективності, тому не слід використовувати премедикацію як стратегію запобігання повторним реакціям. Зокрема, наявні докази [4-6] не підтверджують ефективності премедикації як стратегії запобігання повторним реакціям. Лише невелике ретроспективне дослідження [56] показало можливу користь від застосування ГКС до та після втручання при нетяжких відтермінованих реакціях. Також доведено, що алергія на морепродукти чи йод не підвищує ризику побічних реакцій на ЙКЗ [4-6]. Перехресна реактивність серед різних типів ЙКЗ була описана як для негайних, так і для відтермінованих реакцій. Вища частота перехресної реактивності відзначалася в пацієнтах

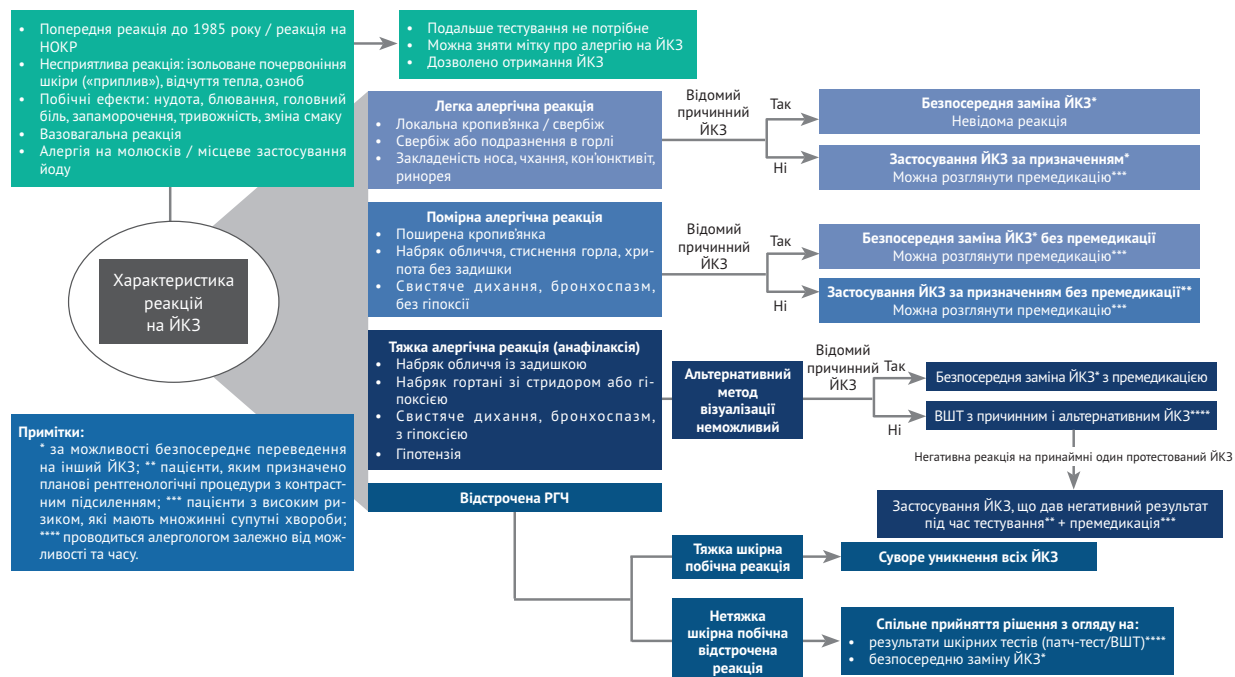


Рис. Алгоритм дій за реакцій на ЙКЗ

з відтермінованими РГЧ до ЙКЗ порівняно з особами з негайними реакціями [65]. Наразі література щодо частоти повторних реакцій після первинної відтермінованої реакції на ЙКЗ, факторів ризику або патофізіологічних механізмів цих повторних реакцій, а також точності алергологічного тестування при них є обмеженою, тому поки що неможливо сформулювати офіційні доказові рекомендації щодо прямої заміни препарату для пацієнтів, які повідомляють про відтерміновані реакції без ознак тяжких уражень шкіри. Таким категоріям пацієнтів слід суворо уникати введення ЙКЗ у майбутньому. Отже, остаточне рішення про пряму заміну ЙКЗ у популяції осіб з відтермінованими РГЧ до ЙКЗ має прийматися пацієнтами та лікарями спільно й залежить від індивідуальних клінічних ситуацій. Докладніше алгоритм дій лікарів при виявленні в пацієнта в анамнезі даних про РГЧ до ЙКЗ або інші їхні побічні дії наведено на рисунку [118].

Міфи про ЙКЗ

Незважаючи на все вищенаведене, досі серед деяких лікарів і пацієнтів побутує низка міфів щодо можливої побічної дії ЙКЗ та причин, які можуть зумовити її розвиток. Перелік таких міфів, які обов'язково потрібно спростовувати, досить широкий, але спробуємо сформулювати основні. Паралельно також висвітлимо деякі реалії стосовно ведення пацієнтів з РГЧ до ЙКЗ.

1. Чи є алергія фактором ризику негайних або відтермінованих реакцій на ЙКЗ? У 1975 році проспективне дослідження [98] факторів, пов'язаних з побічними реакціями на ВОКР у 112 003 пацієнтів, описало зв'язок алергії з вищою частотою побічних реакцій від введення контрасту. Підвищена частота побічних реакцій на ВОКР була пов'язана з алергією на ліки та продукти харчування (за самозвітами пацієнтів), через що автори

дійшли висновку, що «загальна частота побічних реакцій у пацієнтів з алергією приблизно вдвічі вища, ніж у загальній популяції». Проте це дослідження мало кілька методологічних недоліків: а) дані було отримано за допомогою анкетування без проведення підтверджувальних тестів для верифікації алергії на ліки чи харчові продукти; б) не проводилося оцінювання для підтвердження в пацієнтів наявності в анамнезі астми, алергічного риніту, медикаментозної або харчової алергії; в) пацієнти, які перенесли реакцію на ВОКР, що відповідала критеріям анафілаксії або симптомам, пов'язаним з вивільненням медіаторів з тучних клітин, не відокремлювалися від тих, хто переніс вазовагальні, гемодинамічні або інші побічні реакції [10, 24]. У сукупності ці закономірності підтверджують шляхи стратифікації ризику: проактивне оцінювання наявності алергічної патології може бути особливо цінним для онкологічних і серцево-судинних пацієнтів, які демонструють вищу частоту сенсibilізації до лікарських засобів [14, 58, 115]. Саме тому вважати однозначно, що обтяжений алергологічний анамнез у пацієнта є доведеним фактором ризику РГЧ до ЙКЗ для всіх пацієнтів усе-таки не слід.

2. Чи пов'язана алергія на морепродукти з підвищеним ризиком анафілаксії на ЙКЗ, а також чи є вона показанням до проведення премедикації перед введенням контрасту? Дані опитування 2008 року [9] продемонстрували, що більшість радіологів і кардіологів проводять скринінг на наявність алергії на морепродукти перед введенням ЙКЗ, а значна частина з них або відмовляється від введення ЙКЗ, або призначає премедикацію пацієнтам, які дають ствердну відповідь. Робоча група вважає, що дослідження W.H. Shehadi [98], ймовірно, є першоджерелом помилкового переконання, що алергія на морепродукти

пов'язана з вищим ризиком під час уведення контрасту. Алергія на інші харчові продукти (за самозвітами) також частіше траплялася в осіб, які мали реакції на контрастні речовини; проте найвищий рівень реакцій (14,98 %) було виявлено серед осіб з алергією на морепродукти або ракоподібних [4]. При цьому чіткого зв'язку між алергією на морепродукти та підвищеним ризиком негайних реакцій до ЙКЗ встановлено не було. Пацієнти з алергією на морепродукти (за самозвітами) й особи з підтвердженим IgE-опосередкованим (алергічним або анафілактичним) потенціалом до ракоподібних не перебувають у групі підвищеного ризику розвитку негайних або відтермінованих реакцій на ЙКЗ порівняно із загальною популяцією, а тому не мають розглядатися як кандидати для вжиття заходів щодо зниження ризику РГЧ на ці препарати [118].

3. Чи пов'язана алергія на йод з підвищеним ризиком анафілаксії на ЙКЗ і чи є вона показанням до премедикації перед уведенням контрасту? Невідомо, яким чином алергія на морепродукти й «алергія на йод» стали пов'язаними між собою [93]. Оскільки старіші контрастні речовини дисоціювали на іони, що містили йодоване бензольне кільце, їх розглядали як препарати на основі йоду. Коли виник міф про те, що алергія на морепродукти пов'язана з реакціями на контраст [98], цілком імовірно, що було припущено причинно-наслідковий зв'язок між умістом йоду в ракоподібних і ЙКЗ. Проте механізм негайної реакції на ЙКЗ, найімовірніше, пов'язаний з фізико-хімічними властивостями цих речовин і не пов'язаний з умістом у них йоду [68]. IgE-опосередкована реакція на ракоподібних пов'язана не з йодом, а з тропоміозином [84]. Йод не є алергеном. У межах заходів громадського здоров'я йод додають до кухонної солі для профілактики йододефіциту, тому все населення планети постійно контактує з йодом. Немає жодних доказів на підтримку твердження, що пацієнти з так званою алергією на йод мають підвищений ризик розвитку реакції на контрастну речовину [121]. Пацієнти, які мали 1) йодид-індукований сіалоаденіт або 2) побічну реакцію на йодид калію, також не є кандидатами на премедикацію перед уведенням ЙКЗ [27, 50].
4. Чи існує будь-яка супутня патологія, котра спричиняє підвищення ризику розвитку РГЧ до ЙКЗ? Раніше повідомлялося [17, 107] про вищу частоту РГЧ до ЙКЗ у пацієнтів з онкологічною патологією, що, можливо, було пов'язано з більшою частотою проведення таким особам радіологічних досліджень з контрастуванням. Нові дані також указують на те, що імунотерапія раку є потенційним співфактором гіперчутливості або анафілаксії внаслідок використання ЙКЗ [26]. Серцево-судинні хвороби також були пов'язані з підвищеною частотою РГЧ до ЙКЗ [26, 58]. Але на противагу цьому захворювання нирок не було предиктором розвитку РГЧ до ЙКЗ [26, 58].
5. Чи є негайна реакція на гадолінієві контрастні речовини (ГВКР) в анамнезі показанням до премедикації перед уведенням ЙКЗ? Кілька досліджень [2, 79] продемонстрували підвищений ризик негайної реакції на ЙКЗ у пацієнтів з негайною реакцією на ГВКР в анамнезі.

Однак указані побічні реакції були зареєстровані лише зі слів пацієнтів, і деякі з них (наприклад, головний біль, запаморочення або реакція в місці ін'єкції) точно не могли бути імуноопосередкованими. Крім того, неясно, чи мають пацієнти з не-IgE-опосередкованою анафілаксією на ГВКР в анамнезі підвищений ризик РГЧ при отриманні ЙКЗ. Із фармакологічного погляду між хімічними структурами ЙКЗ та ГВКР немає подібності, яка свідчила би про можливу перехресну реактивність. Побічні реакції на ГВКР виникають іще з меншою частотою, ніж на ЙКЗ. Зареєстрована частота анафілаксії коливається від 0,004 до 0,7 %; тяжкі реакції виникають у діапазоні від 0,001 до 0,01 % [5, 36]. Отже, наразі немає чітких доказів на підтримку премедикації перед уведенням ЙКЗ на підставі наявності в анамнезі негайної реакції на ГВКР.

6. Чи існує перехресна реактивність між усіма ЙКЗ? Серед сенсibilізованих пацієнтів 24,32 % відреагували на декілька препаратів одночасно, що вказує на можливу перехресну реактивність або індивідуальну полівалентну гіперчутливість до них [16, 32, 76, 90, 95, 106]. Отже, множинна сенсibilізація до ЙКЗ може бути поширенішою, ніж проста перехресна реактивність на підставі їхньої хімічної структури, що підтверджує необхідність індивідуалізованого підбору цієї групи препаратів для пацієнтів і використання для цього шкірних і провокаційних тестів з ЙКЗ [99, 109].
7. Чи обов'язково проводити ШТ з ЙКЗ при негайних реакціях в анамнезі пацієнта? Поточні європейські настанови [107] рекомендують проведення ШТ з причинним препаратом і панеллю альтернативних контрастних речовин для пацієнтів з анафілаксією на ЙКЗ в анамнезі з метою підбору безпечного засобу. ШТ може бути корисним при обстеженні пацієнтів високого ризику з тяжкими РГЧ в анамнезі, особливо тих, хто мав реакцію протягом останніх 6 місяців і потребує повторного введення контрасту [39, 108, 123]. Проте ШТ з ЙКЗ рутинно не проводиться, наприклад, у США, а обмеження вчасної доступності такого тестування зводить до неможливості його повсякденного впровадження [35]. Якщо ШТ показано, то рекомендується проводити ШПТ з нерозведеними ЙКЗ та ВШТ з розведеним у 1:10 розчином ЙКЗ (300-320 мг/мл) відповідно [25, 32, 64, 107, 109]. Результати ВШТ можуть не мати оптимальної специфічності через подразнювальний ефект ЙКЗ; і навпаки, негативний результат ШТ не виключає повторної реакції [108]. Відсутність стандартизованої методології та протоколів ШТ у літературі на сьогодні також ускладнює порівняння результатів у наукових джерелах і висновків щодо його діагностичної точності.

Загалом ШТ з ЙКЗ має негативне прогностичне значення від 80 до 97,3 % для негайних реакцій; але відношення правдоподібності позитивного та негативного результатів ШТ з ЙКЗ не визначено [103, 107]. Тяжкість реакції, мабуть, корелює з позитивним результатом ШТ, і в одному дослідженні 81,8 % пацієнтів з анафілактичним шоком, індукованим ЙКЗ, мали позитивні результати ШТ з ЙКЗ, тоді як у пацієнтів з легкими реакціями результати

були переважно негативними [25]. Це було підтверджено в метааналізі пацієнтів з негайною РГЧ на ЙКЗ, де сумарні показники позитивного результату ШТ на одного пацієнта зросли із 17 % у невідібраній популяції до 52 % серед пацієнтів з тяжкими первинними (індексними) реакціями [123]. Час проведення обстеження також є важливим; рекомендується виконувати ШТ протягом 6 місяців після реакції через вищу чутливість [107]. Направлення до алерголога для проведення ШТ у разі тяжких РГЧ може бути корисним, особливо якщо причинний препарат невідомий, для підбору потенційно безпечного засобу та прямої заміни на альтернативний препарат, якщо ЙКЗ, використаний під час первинної реакції, відомий. Проте важливо обговорити з пацієнтом співвідношення ризику та користі, оскільки 7 % пацієнтів з негативними результатами тестування все одно реагують на контраст під час повторного введення, і користь ШТ потребує уточнення в ході проспективних досліджень [47, 59]. На вищенаведеному рисунку схематично вже було показано запропонований алгоритм дій лікаря в подібних ситуаціях.

8. Чи варто проводити ШТ з ЙКЗ пацієнтам з відтермінованими РГЧ в анамнезі? Хоча діагностична цінність ШТ вивчалася при відтермінованих реакціях на ЙКЗ, його точність залишається маловивченою [22, 75, 102, 113]. Методи ШТ охоплюють патч-тестування (аплікаційні тести) та відтермінований ВШТ з причинним і альтернативними ЙКЗ [7, 12, 13, 42, 58, 107, 108, 113]. Описана не подразнювальна концентрація для ВШТ становить 1:10, а для патч-тесту – нерозведений препарат, при цьому результати оцінюються через 24-72 години [42, 106, 107, 113, 115]. Специфічність відтермінованого ВШТ була розрахована на рівні 100 %, але чутливість його наразі невідома [16, 102, 123]. Результати нещодавнього метааналізу продемонстрували, що провокаційна проба з ЙКЗ виявилася позитивною лише в третини пацієнтів з позитивним ШТ із цією групою препаратів [7, 64]. Негативне прогностичне значення негативного ШТ та провокаційної проби в деяких клінічних дослідженнях було розраховано на рівні 90-96 % [22, 33, 95]. В іншому метааналізі, що розглядав пацієнтів з позитивними шкірними тестами, альтернативні ЙКЗ добре переносилися пацієнтами в 71 % випадків [7]. На жаль, на сьогодні неможливо сформулювати офіційні доказові рекомендації щодо валідності проведення ШТ для пацієнтів, які повідомляють про відтерміновані реакції без ознак тяжких уражень шкіри. Остаточне рішення про виконання ШТ у цій популяції пацієнтів має прийматися

лікарем і пацієнтом спільно залежно від доцільності проведення дослідження.

9. Чи слід використовувати ШТ як інструмент попереднього скринінгу в пацієнтів без реакцій в анамнезі? Було доведено, що емпіричний ВШТ у невідібраних пацієнтів має вкрай низьку чутливість, мінімальне позитивне прогностичне значення (обидва показники ~0 %) і не прогнозує розвитку майбутніх РГЧ [64]. Тому попередній скринінг не рекомендується.
10. Чи обов'язково проводити пацієнтам швидку десенсибілізацію до ЙКЗ? Швидка десенсибілізація до препаратів – це процедура, яка використовується для індукції тимчасової толерантності до ліків у пацієнтів з негайною РГЧ в анамнезі, коли немає ідеальних альтернативних методів діагностики чи лікування. Швидка десенсибілізація тимчасово змінює РГЧ на лікарський засіб шляхом введення щоразу більших доз препарату. Протоколи швидкої десенсибілізації при алергії на ЙКЗ були успішно застосовані в пацієнтів з РГЧ у вигляді анафілаксії, попри премедикацію, для забезпечення можливості проведення коронарографії [3, 40, 88, 91, 112]. При цьому премедикація ГКС або АГП використовувалася в усіх опублікованих протоколах швидкої десенсибілізації ЙКЗ.

Висновки

Незважаючи на наведені вище результати досліджень щодо проблеми побічної дії ЙКЗ, існує ціла низка досі невирішених питань, що потребують подальшого вивчення. До них слід віднести такі: 1) необхідність реєстрації в медичній документації всіх випадків побічних реакцій при використанні ЙКЗ з визначенням причинного препарату, який зумовив реакцію, описом типу реакції із застосуванням термінології, що використовується в алергології й імунології, а також описом отриманого пацієнтом лікування; 2) організація виявлення осіб з підвищеним ризиком РГЧ до ЙКЗ та встановлення користі заходів щодо зниження їх ризику шляхом проведення премедикації АГП та ГКС; 3) подальше визначення цінності стратегії заміни препаратів для контрастування; 4) створення національного реєстру пацієнтів з РГЧ, зокрема до ЙКЗ; 5) впровадження вимірювань рівня триптази сироватки крові після тяжкої реакції на ЙКЗ у стратифікацію ризику для майбутніх обстежень пацієнтів з контрастуванням; 6) вивчення діагностичної цінності та потенційної ролі, яку ШТ може відігравати в підборі альтернативних безпечних ЙКЗ; 7) подальші дослідження ефективності та безпечності швидкої десенсибілізації ЙКЗ.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ / INFORMATION ABOUT AUTHORS

Зайков Сергій Вікторович

Професор кафедри респіраторної медицини та фтизіопульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

Д-р мед. наук, професор.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

Калікіна Ірина Костянтинівна

Аспірантка кафедри респіраторної медицини та фтизіопульмонології Національного університету охорони здоров'я України ім. П.Л. Шупика.

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0009-0003-5234-6564

Кириленко Тетяна Вадимівна

Асистентка кафедри інфекційних хвороб Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-8956

Дмитрієва Елла Миколаївна

Асистентка кафедри анестезіології, інтенсивної терапії та медицини невідкладних станів Вінницького національного медичного університету ім. М.І. Пирогова.

56, вул. Пирогова, м. Вінниця, 21018, Україна.

ORCID iD: orcid.org/0009-0000-9487-4590

КОНТАКТНА ІНФОРМАЦІЯ / CORRESPONDENCE TO

Зайков Сергій Вікторович

9, вул. Дорогожицька, м. Київ, 04112, Україна.

Тел.: +380 (50) 331-77-73.

E-mail: zaikov1960@gmail.com

Література/References

1. Abe S., Fukuda H., Tobe K., Ibukuro K. Protective effect against repeat adverse reactions to iodinated contrast medium: premedication vs. changing the contrast medium. *Eur. Radiol.* 2016; 26: 2148-2154.
2. Ahn Y.H., Kang D.Y., Park S.B., et al. Allergic-like hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents: an 8-year cohort study of 154,539 patients. *Radiology.* 2022; 303: 329-336.
3. Al-Ahmad M., Bouza T.R. Successful desensitization to radiocontrast media in two high-risk cardiac patients. *Ann. Saudi Med.* 2017; 37: 333-335.
4. American Board of Internal Medicine. Choosing Wisely. Available at: <https://www.choosingwisely.org/clinician-lists/american-academy-allergy-asthma-immunology-low-or-iso-osmolar-radiocontrast-media>.
5. American College of Radiology. ACR Manual on Contrast Media. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf.
6. American College of Radiology. Statement from Drugs and Contrast Media Committee on Supervision of Contrast Material Administration. Available at: https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/FINAL_Statement-from-Drugs-and-Contrast-Media-Committee-on-Supervision-of-Contrast-Administration.pdf.
7. Bansie R.D., Karim A.F., van Maaren M.S., et al. Assessment of immediate and non-immediate hypersensitivity contrast reactions by skin tests and provocation tests: a review. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol.* 2021; 35: 20587384211015061.
8. Barbaud A., Garvey L.H., Torres M., et al. EAACI/ENDA position paper on drug provocation testing. *Allergy.* 2024; 79: 565-579.
9. Beaty A.D., Lieberman P.L., Slavin R.G. Seafood allergy and radiocontrast media: are physicians propagating a myth? *Am. J. Med.* 2008; 121: 158.e1-4.
10. Bilò M.B., Bignardi D. Iodinated contrast media hypersensitivity reactions: is it time to re-evaluate risk factors? *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 54: 51-52.
11. Brockow K. Immediate and delayed cutaneous reactions to radiocontrast media. *Chem. Immunol. Allergy.* 2012; 97: 180-190.
12. Brockow K. Immediate and delayed reactions to radiocontrast media: is there an allergic mechanism? *Immunol. Allergy Clin. North Am.* 2009; 29: 453-468.
13. Brockow K. Medical algorithm: diagnosis and treatment of radiocontrast media hypersensitivity. *Allergy.* 2020; 75: 1278-1280.
14. Brockow K., Arden-Jones M.R., Mockenhaupt M., et al. EAACI position paper on how to classify cutaneous manifestations of drug hypersensitivity. *Allergy.* 2019; 74: 14-27.
15. Brockow K., Christiansen C., Kanny G., et al. Management of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* 2005; 60: 150-158.
16. 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: 234-241.
17. Brusokiene G., Linauskiene K., Cerniauskas K., et al. Characterization and diagnostic evaluation of hypersensitivity to iodinated contrast media: a retrospective analysis. *World Allergy Organization Journal.* 2026; 19: 101366. DOI: 10.1016/j.waojou.2026.101366.
18. Buka R.J., Knibb R.C., Crossman R.J., et al. Anaphylaxis and clinical utility of real-world measurement of acute serum tryptase in UK emergency departments. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5: 1280-1287.e2.
19. Buchman A.L. Side effects of corticosteroid therapy. *J. Clin. Gastroenterol.* 2001; 33: 289-294.
20. Bush W.H., Swanson D.P. Acute reactions to intravascular contrast media: types, risk factors, recognition, and specific treatment. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1991; 157: 1153-1161.
21. Byrne A., Macdonald D.B., Kirkpatrick I.D.C., et al. CAR/CSACI practice guidance for contrast media hypersensitivity. *Can. Assoc. Radiol. J.* 2025. Epub ahead of print. DOI: 10.1177/08465371241311253.
22. Caimmi S., Benyahia B., Suau D., et al. Clinical value of negative skin tests to iodinated contrast media. *Clin. Exp. Allergy.* 2010; 40: 805-810.
23. Cha M.J., Kang D.Y., Lee W., et al. Hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a multicenter study of 196 081 patients. *Radiology.* 2019; 293: 117-124.
24. Chatani R., Kondo S., Kamimura T., et al. Exploring factors affecting the occurrence of hypersensitivity reactions induced by nonionic iodine contrast media. *J. Clin. Pharmacol.* 2023; 63: 1002-1008.
25. Clement O., Dewachter P., Mouton-Faivre C., et al. Immediate hypersensitivity to contrast agents: the French 5-year CIRTACI study. *EClinicalMedicine.* 2018; 1: 51-61.
26. Cruz C.R.R., Tavares Semedo F., Mota I., et al. Anaphylactic shock to iodinated contrast media: not so rare after all. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 54: 95-96.

Zaikov Serhii Viktorovich

Professor at the Department of Respiratory Medicine and Phthisiopulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

MD, Professor.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0002-9276-0490

Kalikina Iryna Kostiantynivna

Post-Graduate Student at the Department of Respiratory Medicine and Phthisiopulmonology, Shupyk National Healthcare University of Ukraine.

9, Dorohozhytska st., Kyiv, 04112, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0009-0003-5234-6564

Kyrylenko Tetiana Vadymivna

Assistant at the Department of Infectious Diseases, National Pirogov Memorial Medical University.

56, Pyrohova st., Vinnytsia, 21018, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0000-0001-6730-8956

Dmytriieva Ella Mykolaivna

Assistant at the Department of Anesthesiology, Intensive Care and Emergency Medicine, National Pirogov Memorial Medical University.

56, Pyrohova st., Vinnytsia, 21018, Ukraine.

ORCID iD: orcid.org/0009-0000-9487-4590

27. Curd J.G., Milgrom H., Stevenson D.D., et al. Potassium iodide sensitivity in four patients with hypocomplementemic vasculitis. *Ann. Intern. Med.* 1979; 91: 853-857.
28. Davenport M.S., Cohan R.H. The evidence for and against corticosteroid prophylaxis in at-risk patients. *Radiol. Clin. North Am.* 2017; 55: 413-421.
29. Davenport M.S., Mervak B.M., Ellis J.H., et al. Indirect cost and harm attributable to oral 13-hour inpatient corticosteroid prophylaxis before contrast-enhanced CT. *Radiology.* 2016; 279: 492-501.
30. Dean K.E., Starikov A., Giambrone A., et al. Adverse reactions to intravenous contrast media: an unexpected discrepancy between inpatient and outpatient cohorts. *Clin. Imaging.* 2015; 39: 863-865.
31. Demoly P., Adkinson N.F., Brockow K., et al. International consensus on drug allergy. *Allergy.* 2014; 69: 420-437.
32. Dewachter P., Laroche D., Mouton-Faivre C., et al. Immediate reactions following iodinated contrast media injection: a study of 38 cases. *Eur. J. Radiol.* 2011; 77: 495-501.
33. Doña I., Bogas G., Salas M., et al. Hypersensitivity reactions to multiple iodinated contrast media. *Front. Pharmacol.* 2020; 11: 575437.
34. European Society of Urogenital Radiology. ESUR guidelines on contrast agents. Available at: https://www.esur.org/wp-content/uploads/2022/03/ESUR-Guidelines-10_0-Final-Version.pdf.
35. Evans M.A. Decreasing wait times for new referrals to an outpatient specialty clinic. Available at: <https://repository.usfca.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1375&context=captstone>.
36. Fok J.S., Smith W.B. Hypersensitivity reactions to gadolinium-based contrast agents. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2017; 17: 241-246.
37. Freed K.S., Leder R.A., Alexander C., et al. Breakthrough adverse reactions to low-osmolar contrast media after steroid premedication. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001; 176: 1389-1392.
38. Fukushima Y., Suto T., Hirasawa H., Tsushima Y. Contrast-induced anaphylaxis: does it occur in the medical environment and is it being responded to appropriately? *Jpn. J. Radiol.* 2023; 41: 1022-1028.
39. Gamboa P., Sánchez de Vicente J., Galán C., et al. Tolerance to iopamidol in patients with confirmed allergic immediate hypersensitivity to iomeprol. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9: 2101-2103.e1.
40. Gandhi S., Litt D., Chandy M., et al. Successful rapid intravenous desensitization for radioiodine contrast allergy in a patient requiring urgent coronary angiography. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2014; 2: 101-102.
41. Golden D.B.K., Wang J., Wasserman S., et al. Anaphylaxis: a 2023 practice parameter update. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2024 Feb; 132 (2): 124-176. DOI: 10.1016/j.anai.2023.09.015. Epub. 2023; Dec 18. PMID: 38108678.
42. Gómez E., Ariza A., Blanca-López N., Torres M.J. Nonimmediate hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Curr. Opin. Allergy Clin. Immunol.* 2013; 13: 345-353.
43. Gonzalez-Estrada A., Silvers S.K., Klein A., et al. Epidemiology of anaphylaxis at a tertiary care center: a report of 730 cases. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 118: 80-85.
44. Greenberger P.A., Patterson R. The prevention of immediate generalized reactions to radiocontrast media in high-risk patients. *J. Allergy Clin. Immunol.* 1991; 87: 867-872.
45. Greenberger P.A., Patterson R., Tapio C.M. Prophylaxis against repeated radiocontrast media reactions in 857 cases. Adverse experience with cimetidine and safety of beta-adrenergic antagonists. *Arch. Intern. Med.* 1985; 145: 2197-2200.
46. Hammerbeck A.A., Daniels N.H., Callen J.P. Ioversol-induced acute generalized exanthematous pustulosis: a case report. *Arch. Dermatol.* 2009; 145: 683-687.
47. Han S., Yoon S.H., Lee W., et al. Management of adverse reactions to iodinated contrast media for computed tomography in Korean referral hospitals: a survey investigation. *Korean J. Radiol.* 2019; 20: 148-157.
48. Hsieh C., Wu S.C., Kosik R.O., et al. Pharmacological prevention of hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media: a systematic review and meta-analysis. *Diagnostics (Basel).* 2022; 12: 1673.
49. Hosoya T., Yamaguchi K., Akutsu T., et al. Delayed adverse reactions to iodinated contrast media and their risk factors. *Radiat. Med.* 2000; 18: 39-45.
50. Jiao A., Farsad K., McVinnie D.W., et al. Characterization of iodine-induced sialadenitis: meta-analysis of the published case reports in the medical literature. *Acad. Radiol.* 2020; 27: 428-435.
51. Jung J.W., Choi Y.H., Park C.M., et al. Outcomes of corticosteroid prophylaxis for hypersensitivity reactions to low osmolar contrast media in high-risk patients. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2016; 117: 304-309.e1.
52. Kampitak T., Klaevsongkram J., Ruxrungham K. 555 frequency, characteristics and outcome of immediate hypersensitivity reactions due to iodinated contrast media. *World Allergy Organ. J.* 2012; 5: S193.

53. Kang H.R., Jeong J., Brockow K. Diagnosis and prevention of hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy Asthma Immunol. Res.* 2022; 14: 348-360.
54. 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: 179-185.
55. Katayama H., Yamaguchi K., Kozuka T., et al. 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.
56. Kim J.H., Choi S.I., Lee Y.J., et al. Pharmacological prevention of delayed hypersensitivity reactions caused by iodinated contrast media. *World Allergy Organ. J.* 2021; 14: 100561.
57. Kim M.H., Lee S.Y., Lee S.E., et al. Anaphylaxis to iodinated contrast media: clinical characteristics related with development of anaphylactic shock. *PLoS One.* 2014; 9: e100154.
58. Kvedariene V., Orvydaite M., Petraityte P., et al. Inherent clinical properties of non-immediate hypersensitivity to iodinated contrast media. *Int. J. Clin. Pract.* 2021; 75: e14766.
59. Kwon O.Y., Lee J.H., Park S.Y., et al. Novel strategy for the prevention of recurrent hypersensitivity reactions to radiocontrast media based on skin testing. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 2707-2713.
60. 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.
61. 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: 723-737.
62. Laroche D., Vergnaud M.C., Lefrançois C., et al. Anaphylactoid reactions to iodinated contrast media. *Acad. Radiol.* 2002; 9 (Suppl. 2): S431-432.
63. Lasser E.C., Berry C.C., Mishkin M.M., et al. Premedication with corticosteroids to prevent adverse reactions to nonionic contrast media. *AJR Am. J. Roentgenol.* 1994; 162: 523-526.
64. Lee J.H., Kwon O.Y., Park S.Y., et al. Validation of the prescreening intradermal skin test for predicting hypersensitivity to iodinated contrast media: a prospective study with ICM challenge. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2020; 8: 267-272.
65. 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: 633-635.e4.
66. Li X., Liu H., Zhao L., et al. Clinical observation of adverse drug reactions to non-ionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors. *Br. J. Radiol.* 2017; 90: 20160729.
67. Lieberman P. Anaphylactoid reactions to radiocontrast material. *Clin. Rev. Allergy.* 1991; 9: 319-338.
68. Lieberman P., Nicklas R.A., Randolph C., et al. Anaphylaxis – a practice parameter update 2015. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2015; 115: 341-384.
69. Lieberman P.L., Seigle R.L. Reactions to radiocontrast material. Anaphylactoid events in radiology. *Clin. Rev. Allergy Immunol.* 1999; 17: 469-496.
70. Lerch M., Keller M., Britschgi M., et al. Cross-reactivity patterns of T cells specific for iodinated contrast media. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2007; 119: 1529-1536.
71. 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: 764-771.
72. Machet P., Marcé D., Ziyani Y., et al. Acute generalized exanthematous pustulosis induced by iomeprol with cross-reactivity to other iodinated contrast agents and mild reactions after rechallenge with iopromide and oral corticosteroid premedication. *Contact Dermatitis.* 2019; 81: 74-76.
73. McDonald J.S., Larson N.B., Kolbe A.B., et al. Prevention of allergic-like reactions at repeat CT: steroid premedication versus contrast material substitution. *Radiology.* 2021; 301: 133-140.
74. McDonald J.S., Larson N.B., Schmitz J.J., et al. Acute adverse events after iodinated contrast agent administration of 359,977 injections: a single-center retrospective study. *Mayo Clin. Proc.* 2023; 98: 1820-1830.
75. Meucci E., Radice A., Fassio F., et al. Diagnostic approach to hypersensitivity reactions to iodinated contrast media: a single-center experience on 98 patients. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 52: 220-229.
76. Morales-Cabeza C., Roa-Medellín D., Torrado I., et al. Immediate reactions to iodinated contrast media. *Ann. Allergy Asthma Immunol.* 2017; 119: 553-557.
77. Morcos S.K. Review article: acute serious and fatal reactions to contrast media: our current understanding. *Br. J. Radiol.* 2005; 78: 686-693.
78. Najjar R. Clinical applications, safety profiles, and future developments of contrast agents in modern radiology: a comprehensive review. *Radiology.* 2024; 2: 430-468.
79. Nelson K.L., Gifford L.M., Lauber-Huber C., et al. Clinical safety of gadopentetate dimeglumine. *Radiology.* 1995; 196: 439-443.
80. Park H.J., Park J.W., Yang M.S., et al. Re-exposure to low osmolar iodinated contrast media in patients with prior moderate-to-severe hypersensitivity reactions: a multicentre retrospective cohort study. *Eur. Radiol.* 2017; 27: 2886-2893.
81. 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. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2006; 187: W198-201.
82. 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.
83. Pop M., Hemenway A., Shakeel F. Probable parenteral and oral contrast-induced Steven Johnson syndrome/toxic epidermal necrolysis. *Am. J. Emerg. Med.* 2021; 45: 684.e5-6.
84. Reese G., Jeoung B.J., Daul C.B., Lehrer S.B. Characterization of recombinant shrimp allergen Pen a 1 (tropomyosin). *Int. Arch. Allergy Immunol.* 1997; 113: 240-242.
85. Richards R.N. Side effects of short-term oral corticosteroids. *J. Cutan. Med. Surg.* 2008; 12: 77-81.
86. Rosado A., Canto G., Veleiro B., Rodríguez J. Toxic epidermal necrolysis after repeated injections of iohexol. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2001; 176: 262-263.
87. Ruff C., Banayan E., Overdeck D. Patients have very limited knowledge of their contrast allergies. *Clin. Imaging.* 2021; 79: 319-322.
88. Saad A., Mahdi A.S., Nasr I. Successful desensitization to the radiocontrast material iohexol (Omnipaque). *Cureus.* 2022; 14: e32356.
89. Sakai N., Sendo T., Itoh Y., et al. Delayed adverse reactions to iodinated radiographic contrast media after coronary angiography: a search for possible risk factors. *J. Clin. Pharm. Ther.* 2003; 28: 505-512.
90. Salas M., Gomez F., Fernandez T.D., et al. Diagnosis of immediate hypersensitivity reactions to radiocontrast media. *Allergy.* 2013; 68: 1203-1206.
91. Sanan N., Rowane M., Hostoffer R. Radiologic contrast media desensitization for delayed cardiac catheterization. *Allergy Rhinol. (Providence).* 2019; 10: 2152656719892844.
92. Sánchez-Borges M., Aberer W., Brockow K., et al. Controversies in drug allergy: radiographic contrast media. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 61-65.
93. Schabelman E., Witting M. The relationship of radiocontrast, iodine, and seafood allergies: a medical myth exposed. *J. Emerg. Med.* 2010; 39: 701-707.
94. Schild H.H., Kuhl C.K., Hübner-Steiner U., et al. Adverse events after unenhanced and monomeric and dimeric contrast-enhanced CT: a prospective randomized controlled trial. *Radiology.* 2006; 240: 56-64.
95. Schrijvers R., Breynaert C., Ahmedali Y., et al. Skin testing for suspected iodinated contrast media hypersensitivity. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2018; 6: 1246-1254.
96. Schrijvers R., Demoly P., Chiriac A.M. Premedication for iodinated contrast media induced immediate hypersensitivity reactions. *Curr. Treat. Options Allergy.* 2019; 6: 538-553.
97. Shaker M.S., Wallace D.V., Golden D.B.K., et al. Anaphylaxis – a 2020 practice parameter update, systematic review, and Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) analysis. *J. Allergy Clin. Immunol.* 2020; 145: 1082-1123. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.01.017.
98. Shehadi W.H. Adverse reactions to intravascularly administered contrast media. A comprehensive study based on a prospective survey. *Am. J. Roentgenol. Radiat. Ther. Nucl. Med.* 1975; 124: 145-152.
99. Schmid A.A., Morelli J.N., Hungerbühler M.N., et al. Cross-reactivity among iodinated contrast agents: should we be concerned? *Quant. Imag. Med. Surg.* 2021; 11: 4028-4041.
100. Sodagari F., Mozaffary A., Wood C.G. III, et al. Reactions to both nonionic iodinated and gadolinium-based contrast media: incidence and clinical characteristics. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2018; 210: 715-719.
101. Soria A., Bernier C., Veyrac G., et al. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms may occur within 2 weeks of drug exposure: a retrospective study. *J. Am. Acad. Dermatol.* 2020; 82: 606-611.
102. Soyigit S., Goksel O., Aydin O., et al. What is the clinical value of negative predictive values of skin tests to iodinated contrast media? *Allergy Asthma Proc.* 2016; 37: 482-488.
103. Srisuwatthari W., Vo T., Gauthier A., et al. Hypersensitivity reactions to iodinated radiocontrast media: cluster analysis reveals distinct clinical phenotypes. *World Allergy Organ. J.* 2022; 15: 100680.
104. Tanno L.K., Torres M.J., Castells M., et al. What can we learn in drug allergy management from World Health Organization's international classifications? *Allergy.* 2018; 73: 987-992.
105. Tasker F., Fleming H., McNeill G., et al. Contrast media and cutaneous reactions. Part 2: delayed hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Clin. Exp. Dermatol.* 2019; 44: 844-860.
106. Torres M.J., Gomez F., Doña I., et al. Diagnostic evaluation of patients with nonimmediate cutaneous hypersensitivity reactions to iodinated contrast media. *Allergy.* 2012; 67: 929-935.
107. Torres M.J., Trautmann A., Böhm I., et al. Practice parameters for diagnosing and managing iodinated contrast media hypersensitivity. *Allergy.* 2021; 76: 1325-1339.
108. Trautmann A., Brockow K., Behle V., Stoevesandt J. Radiocontrast media hypersensitivity: skin testing differentiates allergy from nonallergic reactions and identifies a safe alternative as proven by intravenous provocation. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2019; 7: 2218-2224.
109. Trcka J., Schmidt C., Seitz C.S., et al. Anaphylaxis to iodinated contrast material: nonallergic hypersensitivity or IgE-mediated allergy? *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 190: 666-670.
110. Turner P.J., Jerschow E., Umasunthar T., et al. Fatal anaphylaxis: mortality rate and risk factors. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2017; 5: 1169-1178.
111. Umakoshi H., Nishihashi T., Takada A., et al. Iodinated contrast media substitution to prevent recurrent hypersensitivity reactions: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2022; 305: 341-349.
112. Uppal S., DeCicco A.E., Intini A., Josephson R.A. Rapid desensitization to overcome contrast allergy prior to urgent coronary angiography. *Int. Heart J.* 2018; 59: 622-625.
113. 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: 359-366.
114. Vitte J., Sabato V., Tacquard C., et al. Use and interpretation of acute and baseline tryptase in perioperative hypersensitivity and anaphylaxis. *J. Allergy Clin. Immunol. Pract.* 2021; 9: 2994-3005.
115. Voltolini S., Cofini V., Murzilli F., et al. Hypersensitivity reactions to iodinate contrast media in Italy: a retrospective study. Characteristics of patients and risk factors. *Eur. Ann. Allergy Clin. Immunol.* 2022; 54: 60-67.
116. Waljee A.K., Rogers M.A., Lin P., et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ.* 2017; 357: j1415.
117. Wang C.L., Cohan R.H., Ellis J.H., et al. Frequency, outcome, and appropriateness of treatment of nonionic iodinated contrast media reactions. *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008; 191: 409-415.
118. Wang C., Ramsey A., Lang D., et al. Management and prevention of hypersensitivity reactions to radiocontrast media: a consensus statement from the American College of Radiology and the American Academy of Allergy, Asthma & Immunology. *Radiology.* 2025; 315 (2): e240100. DOI: 10.1148/radiol.240100.
119. Webb J.A., Stacul F., Thomsen H.S., Morcos S.K. Late adverse reactions to intravascular iodinated contrast media. *Eur. Radiol.* 2003; 13: 181-184.
120. Whyte A.F., Soar J., Dodd A., et al. Emergency treatment of anaphylaxis: concise clinical guidance. *Clin. Med. (Lond.)*. 2022 Jul; 22 (4): 332-339. DOI: 10.7861/clinmed.2022-0073.
121. Wulf N.R., Schmitz J., Choi A., Kapusnik-Uner J. Iodine allergy: common misperceptions. *Am. J. Health Syst. Pharm.* 2021; 78: 781-793.
122. Yuan F., Zhang C., Sun M., et al. MRGPRX2 mediates immediate-type pseudo-allergic reactions induced by iodine-containing iohexol. *Biomed. Pharmacother.* 2021; 137: Epub ahead of print 1 May. DOI: 10.1016/j.biopha.2021.111323.
123. 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: 625-637.
124. Zamora C.A., Castillo M. Historical perspective of imaging contrast agents. *Magn. Reson. Imag. Clin. N. Am.* 2017; 25: 685-696.