Ahmet Çağrı Aykan[1], Duygun Altintas Aykan[2], Mahmut Tuna Katırcıbaşı[1], Sami Özgül[1]
[1] Department of Cardiology, Kahramanmaras Sutcu Imam University, Faculty of Medicine Kahramanmaras, Turkey
[2] Department of Pharmacology, Kahramanmaras Sutcu Imam University, Faculty of Medicine Kahramanmaras, Turkey

Management of radio-contrast allergy in radio-contrast allergic patients undergoing coronary angiography and intervention

Objectives Radiocontrast agents (RCA) allergy occurs in 0.04% – 0.22% of patients. However, the risk of allergic reaction increases as 16% to 35% in patients with prior RCA allergy. Herein we reported our experience in patients with a prior history of RCA induced anaphylaxis who underwent coronary angiography (CAG) and intervention.

Methods This retrospective study included 11 patients with prior history of RCA anaphylaxis who underwent CAG and/or intervention at our clinic between May 2016 and September 2019. The mean age of the patients was 61.8±8.99 years, 8 (72.7%) were female, 9 (81.8%) had hypertension, 6 (54.5%) – diabetes mellitus, 11 (100%) – dyslipidemia, 8 (72.7%) patients were current smokers, 4 had prior history RCA allergy after i.v. RCA administration in contrast enhanced computed tomography and 7 patients experienced RCA allergy after CAG. All patients had prior severe anaphylaxis reaction. All patients were pretreated with intravenous feniramin maleat 45.5 mg and methylprednizolone 80 mg one hour before the procedure and dexametazon 8 mg after the procedure.

Results CAG and intervention was successfully completed in all patients. Two patients had breakthrough RCA induced anaphylaxis, theyhad urticarial, itching, dyspnea and chest tightness, angioedema during coronary artery stenting. Additional dose of i.v. methylpredinisolene 80 mg, salbutamol nebulae and i.v. adrenalin 1 mg administration rapidly stabilize the patients. All patients were successfully treated and uneventfully discharged after percutaneous coronary intervention.

Conclusion Management of patients with prior RCA adverse drug reaction may be complex. However when CAG and/or intervention is required in such patients it may be safely performed with premedication.

Keywords Radiocontrast; allergy; coronary angiography; premedication protocols

For citation Ahmet Çağrı Aykan, Duygun Altintas Aykan, Mahmut Tuna Katırcıbaşı, Sami Özgül. Management of radio-contrast allergy in radio-contrast allergic patients undergoing coronary angiography and intervention. Kardiologiia. 2020;60(10):62–65. [Russian: Ахмет Чагры Айкан, Дуйгун Алтинтас Айкан, Махмут Тунец Катырджибаши, Сами Озгюль. Лечение радиоконтрастной аллергии у пациентов, перенесших коронарную ангиографию и вмешательство. Кардиология. 2020;60(10):62–65]

Corresponding author Ahmet Çağrı Aykan. E-mail: ahmetaykan@yahoo.com

Introduction

Adverse drug reactions are unexpected, noxious, unintended and dose-independent reactions occurring after the administration of drugs [1]. Systemic allergic reactions are classified as IgE-mediated anaphylaxis and systemic non-IgE-mediated anaphylaxis (anaphylactoid reactions) [2, 3]. Radiocontrast agents (RCA) allergy is a severe life-threatening condition requiring prompt intervention. It was reported that severe RCA allergy occurs in 0.04% – 0.22% of patients [3–9].

However the risk of allergic reaction increases as 16% to 35% in patients with prior RCA allergy [5–9]. There is no completely protective pretreatment regimen from RCA anaphylaxis. However some pretreatment regimens including prednisone, diphenhydramine, and occasionally cimetidine and ephedrine are commonly used [1, 8]. These regimens reduce the risk of repeat reactions to 3.1% – 9% [5, 6]. Allergic reactions occur 2.1% to 18% of patients despite pretreatment with these regimes [9–12].

Coronary artery disease is still the leading cause of death. Coronary angiography (CAG) and intervention is the integral part of management of coronary artery disease. Current guidelines suggested the use of steroids and antihistamines in patients with a prior history of RCA anaphylaxis prior to cardiac catheterization. However the data regarding the management of such patients is scarce. Herein we reported our experience in patients with a prior history of RCA adverse drug reactions who underwent CAG and intervention.

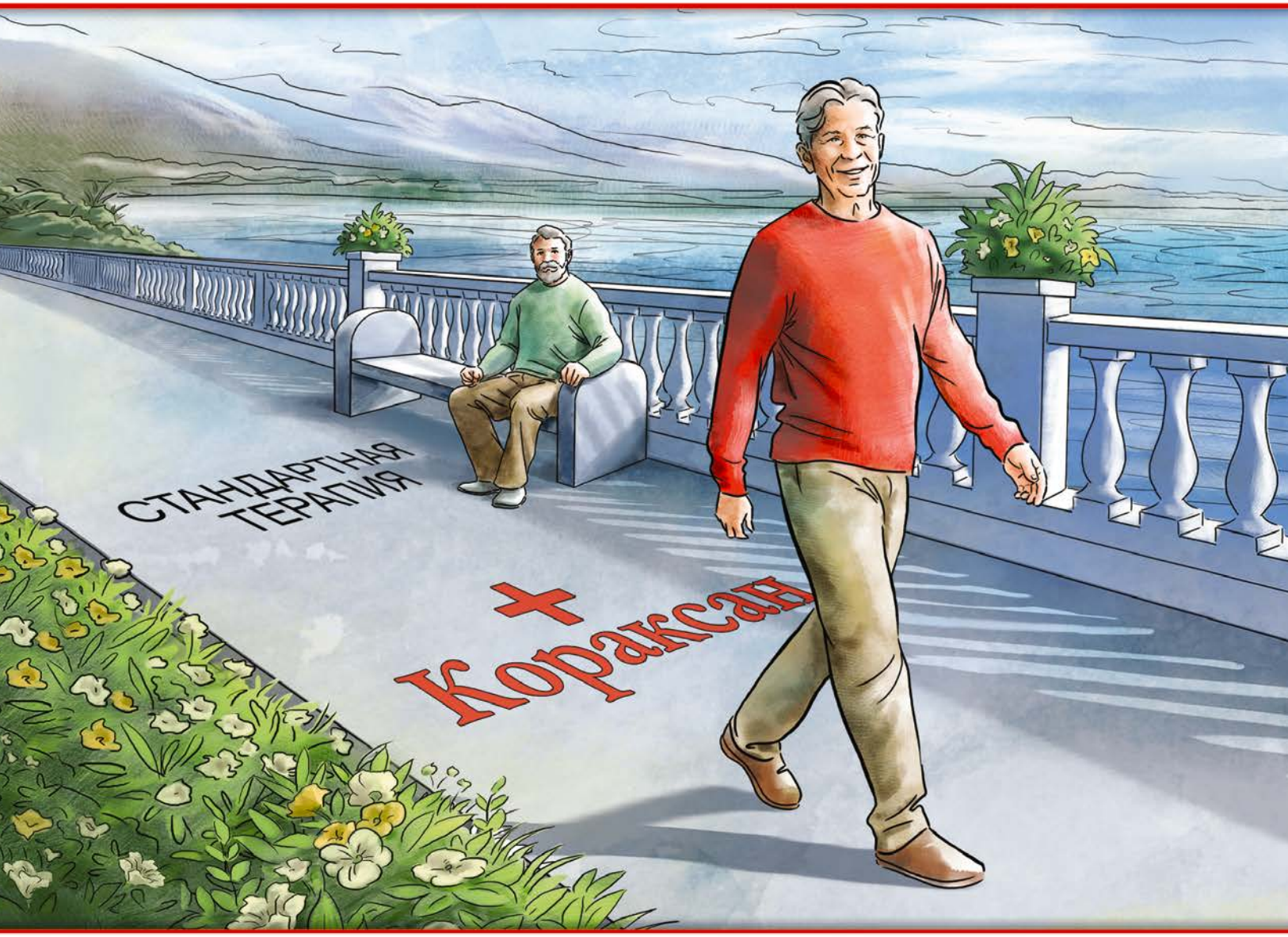
Methods and study design

This retrospective study included 11 patients with prior history of RCA anaphylaxis who underwent CAG and/or

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(10). DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1117

Кораксан
Ивабрадин

Всегда на шаг впереди



Способствует:

- **Увеличению времени выполнения физической нагрузки и всех показателей нагрузочных проб[1]**
- **Снижению частоты госпитализаций по поводу фатального и нефатального инфаркта миокарда[1]**
- **Снижению числа госпитализаций в связи с усилением симптомов течения ХСН[1]**

Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Кораксан® (ивабрадин)

Состав*. Таблетки, покрытые оболочкой, содержащие каждая 5 мг или 7,5 мг ивабрадина в виде ивабрадина гидрохлорида. Содержит лактозу в качестве вспомогательного вещества. **Фармакотерапевтическая группа***. Антиангинальное средство. **Показания к применению***. Стабильная стенокардия у пациентов с нормальным синусовым ритмом: при непереносимости или наличии противопоказаний к применению бета-адреноблокаторов; в комбинации с бета-адреноблокаторами при неадекватном контроле стабильной стенокардии на фоне оптимальной дозы бета-адреноблокатора. Хроническая сердечная недостаточность: для снижения частоты развития сердечно-сосудистых осложнении (смертность от сердечно-сосудистых заболевании и госпитализации в связи с усилением симптомов ХСН) у пациентов с синусовым ритмом и ЧСС не менее 70 уд/мин. **Способ применения и дозы***. Кораксан® следует принимать внутрь 2 раза в сутки, утром и вечером во время приёма пищи. Стабильная стенокардия. Рекомендуемая начальная доза препарата составляет 10 мг в сутки (по 1 таблетке 5 мг 2 раза в сутки). В зависимости от терапевтического эффекта через 3-4 недели применения суточная доза препарата может быть увеличена до 15 мг (по 1 таблетке 7,5 мг 2 раза в сутки). Если на фоне терапии препаратом Кораксан® ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у больного возникают симптомы, связанные с брадикардией, необходимо уменьшить дозу препарата Кораксан® (например, до 2,5 мг (по 1/2 таблетки по 5 мг) 2 раза в сутки). Если при снижении дозы препарата Кораксан® ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы выраженной брадикардии, то прием препарата следует прекратить. **Противопоказания***. Повышенная чувствительность к ивабрадину или любому из вспомогательных веществ препарата; брадикардия (ЧСС в покое менее 60 уд/мин (до начала лечения)); кардиогенный шок; острый инфаркт миокарда; тяжелая артериальная гипотензия (систолическое АД менее 90 мм рт.ст. и диастолическое АД менее 50 мм рт.ст.); тяжелая печеночная недостаточность (более 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); синдром слабости синусового узла; синоатриальная блокада; нестабильная или острая сердечная недостаточность; наличие искусственного водителя ритма; нестабильная стенокардия; атриовентрикулярная (AV) блокада III степени; одновременное применение с мощными ингибиторами изоферментов системы цитохрома P450 3A4 (кетоконазол, итраконазол), антибиотиками группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторами ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодоном; беременность и период кормления грудью, женщины детородного возраста, не использующие соответствующих средств контрацепции (см. раздел «Применение при беременности и в период лактации»); возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения препарата в данной возрастной группе не изучались); дефицит лактазы, непереносимость лактозы, синдром глюкозо-галактозной мальабсорбции. **С осторожностью***. Препарат не рекомендуется пациентам с фибрилляцией предсердий (мерцательной аритмией) или другими типами аритмии, связанными с функцией синусового узла; во время терапии следует проводить клиническое наблюдение за пациентами на предмет выявления фибрилляции предсердий (пароксизмальной или постоянной). Пациенты с хронической сердечной недостаточностью и нарушениями внутрижелудочковой проводимости (блокада левой или правой ножки пучка Гиса) и желудочковой диссинхронией должны находиться под пристальным контролем; Кораксан® противопоказан, если до начала терапии ЧСС в покое составляет менее 60 уд/мин (см. раздел «Противопоказания»). Если на фоне терапии ЧСС в покое урежается до значений менее 50 уд/мин или у пациента возникают симптомы, связанные с брадикардией (такие как головокружение, повышенная утомляемость или артериальная гипотензия), необходимо уменьшить дозу препарата. Если при снижении дозы препарата ЧСС остается менее 50 уд/мин или сохраняются симптомы, связанные с брадикардией, то приём препарата Кораксан® следует прекратить. Умеренно выраженная печеночная недостаточность (менее 9 баллов по шкале Чайлд-Пью); тяжелая почечная недостаточность (КК менее 15 мл/мин); врожденное удлинение интервала QT; одновременный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT; одновременный прием умеренных ингибиторов изоферментов цитохрома CYP3A4 и грейпфрутового сока; бессимптомная дисфункция левого желудочка; хроническая сердечная недостаточность IV функционального класса по классификации NYHA; атриовентрикулярная блокада II степени; недавно перенесенный инсульт; пигментная дегенерация сетчатки глаза (retinitis pigmentosa); артериальная гипотензия; одновременное применение с блокаторами «медленных» кальциевых каналов (БМКК), урежающими ЧСС, такими как верапамил или дилтиазем. При возможности отсрочить плановую электрическую кардиоверсию прием препарата Кораксан® следует прекратить за 24 часа до ее проведения. При изменении гипотензивной терапии у пациентов с хронической сердечной недостаточностью, принимающих Кораксан®, требуется мониторинг АД через соответствующие интервалы времени. **Взаимодействие с другими лекарственными средствами***. Противопоказано: сильные ингибиторы изофермента CYP3A4, антибиотики группы макролидов (кларитромицин, эритромицин для приема внутрь, джозамицин, телитромицин), ингибиторы ВИЧ-протеазы (нелфинавир, ритонавир) и нефазодон. Нерекомендовано: с лекарственными средствами, удлиняющими интервал QT, умеренными ингибиторами изофермента CYP3A4 (дилтиазем или верапамил). С осторожностью: умеренные ингибиторы изофермента CYP3A4, индукторы изофермента CYP3A4, грейпфрутовый сок. **Беременность и период лактации***. Препарат Кораксан® противопоказан для применения при беременности и кормлении грудью. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и выполнять работы, требующие высокой скорости психомоторных реакций***. Возможное возникновение временного изменения световосприятия должно приниматься во внимание при управлении автотранспортом или другими механизмами при резком изменении интенсивности света, особенно в ночное время. **Побочное действие***. Очень часто: изменения световосприятия (фотопсия). Часто: нечеткость зрения, брадикардия, AV-блокада I степени; желудочковая экстрасистолия, головная боль, головокружение, кратковременное повышение АД. Нечасто: ощущение сердцебиения, наджелудочковая экстрасистолия, тошнота, запор, диарея, одышка, вертиго, спазмы мышц, гиперурикемия, эозинофилия, повышение концентрации креатинина в плазме крови, выраженное снижение АД. Очень редко: фибрилляция предсердий, AV-блокада II и III степени, синдром слабости синусового узла. Неуточненной частоты: обморок, кожная сыпь, зуд, эритема, ангионевротический отек, крапивница, астения, повышенная утомляемость, недомогание, диплопия, ухудшение зрения. **Передозировка***. **Фармакологическое действие***. Действие Кораксана основано исключительно на снижении ЧСС, благодаря селективному и специфическому ингибированию ионных токов I-f-синусового узла. Снижение ЧСС приводит к нормализации потребления кислорода тканями сердца, Кораксан® дозозависимо снижает ЧСС и обеспечивает высокую антиишемическую и антиангинальную эффективность. Форма выпуска*. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 5 мг и 7,5 мг. По 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную. При расфасовке (упаковке) на российском предприятии ООО «Сердикс»: по 14 таблеток в блистер (ПВХ/Ал). По 1, 2 или 4 блистера с инструкцией по медицинскому применению в пачку картонную.

**Для получения полной информации, пожалуйста, обратитесь к инструкции по медицинскому применению лекарственного препарата.*

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Кораксан®. Регистрационный номер: ЛС-000885 от 13.04.2018.

Реклама

SERVIER АО «Сервье»: Россия, 125196, Москва, ул. Лесная, д.7. Тел.: +7 495 9370700

Таблица 1. Previous radio contrast agent allergy of the patients

Patient no	Previous modality	Previous history
1	Contrast CT	Urticaria, pruritus, dyspnea, angioedema
2	Contrast CT	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness, chest tightness
3	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness
4	CAG	Flushing, diaphoresis, urticaria, pruritus, dyspnea
5	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness, chest tightness
6	Contrast CT	Urticaria, pruritus, dyspnea, chest tightness
7	Contrast CT	Flushing, diaphoresis, urticaria, pruritus, dyspnea
8	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness
9	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness, chest tightness
10	CAG	Flushing, diaphoresis, urticaria, pruritus, dyspnea
11	CAG	Urticaria, pruritus, dyspnea, vomiting, dizziness

CT, Computed tomography; CAG, coronary angiography.

intervention at our clinic between May 2016 and September 2019. This study confirms the principles of Helsinki declaration.

All patients were pretreated with intravenous (i.v.) feniramin maleat 45.5 mg and methylprednizolone 80 mg one hour before the procedure and dexametazon 8 mg after the procedure. All patients underwent CAG and/or intervention with iohexol 350 mgI/200 mL (Omnipaque; Opakim, Istanbul, Turkey) in compliance with PCI guidelines. RCA was administered via intracoronary injection. The volume of RCA was at the discretion of the treating physician according to operative requirements.

Results

The data of 11 patients were evaluated retrospectively. The mean age of the patients was 61.8±8.99 years, 8 (72.7%) were female, 9 (81.8%) had hypertension, 6 (54.5%) – diabetes mellitus, 11 (100%) – dyslipidemia and 8 (72.7%) patients were current smokers.

Four had prior history RCA allergy after i.v. RCA administration in contrast enhanced computed tomography (CT) and 7 patients experienced RCA allergy after CAG. All patients had prior severe anaphylaxis reaction (Table 1). Four of patients presented with acute coronary syndrome and the remaining 7 patients had critical large ischemia on myocardial perfusion sintigraphy. CAG and intervention was successfully completed in all patients. Two patients had breakthrough RCA induced anaphylaxis, they had urticarial, itching, dyspnea and chest tightness, angioedema during coronary artery stenting. Additional dose of i.v. methylpredinisolene 80 mg, salbutamol nebulae and i.v. adrenalin 1 mg administration rapidly stabilize the patients. All patients were successfully treated and uneventfully discharged after percutaneous coronary intervention.

Discussion

Adverse drug reactions occur up to 0.4% of patients after intra-arterial RCA exposure [1]. Luckily most of these reactions were mild. However the severe adverse reactions to RCA are life threatening requiring emergent intervention. RCA are used in CAG. Prior RCA allergy, age, beta-blocker therapy, cardiovascular disease, asthma, allergy history (medication, food, environmental), hematological diseases and female sex were identified risk factors for RCA [8, 9, 13]. Therefore performing CAG in these high risk patients may be problematic. However CAG is the gold standard for the diagnosis and management of coronary artery disease. The pros and cons of the CAG and intervention should be decided on patient bases. In this study we performed CAG and intervention in 11 patients – 4 with acute coronary syndrome and 7 with critical large ischemia on myocardial perfusion sintigraphy. Therefore the CAG could not be postponed. History of severe RCA allergy, drug allergy, allergy to 4 or more allergens and chronic corticosteroid usage were related to severe breakthrough of RCA [9, 14]. All our patients had prior severe RCA adverse reaction and 8 of them were on beta blocker therapy prior to CAG.

Current guidelines recommended to use diphenhydramine and steroid before the procedure. Oral administration of prednisone 50 mg at 13, 7 and 1 hour to procedure or hydrocortisone 200 mg i.v. every 4 hours till to procedure were suggested as the choice of steroid [1, 4, 5, 15]. RCM induced anaphylaxis is through direct stimulation of mast cells and basophils degranulation causing systemic mediator release [3]. Steroids may stabilize cell membrane and the release and production of mediators [1]. H1 and H2 antihistamines are used as adjunctive therapy for acute anaphylaxis and for prevention of anaphylaxis in allergen immunotherapy pretreatment protocols [1, 14]. Furthermore it has been shown that addition of montelukast in pretreatment protocols is effective in reducing RCA reactions [15]. Isoosmolar RCA are generally used in CAG. High osmolar RCA have higher risk of RCA allergy [4, 7]. We used isoosmolar agents in our cath lab. Only 2 of 11 pa-

ISSN 0022-9040. Кардиология. 2020;60(10). DOI: 10.18087/cardio.2020.10.n1117

tients experienced severe RCA induced anaphylaxis reactions during CAG. We administered i.v. additional dose of methylprednisole 80 mg and adrenalin 1 mg.

Patients also received salbutamol nebulae and oxygen. After the administration of adrenalin dyspnea and angioedema were resolved in these patients. Adrenalin is positive inotropic and chronotropic agent therefore transient tachycardia and blood pressure increase were observed after its administration. Percutaneous coronary intervention was successfully completed in all patients. It is important that adrenalin is always presented in cath lab and in emergent situations it is life saving.

Our study had some limitations. Firstly our study population is small. However, anaphylaxis secondary to RCA is an infrequent disease. Hence, the small sample size of this study is valuable. Secondly, we did not test the efficacy of different premedication regimens, and did not evaluate the different RCA on the recurrence of RCA allergy. Therefore, further large scaled multicenter study may give valuable information regarding this issue.

Conclusion

Management of patients with prior RCA adverse drug reaction may be complex. However when CAG and/or intervention is required in such patients it may be safely performed with premedication.

No conflict of interest is reported.

The article was received on 04/04/2020

REFERENCES

1. Rosado Ingelmo A, Doña Diaz I, Cabañas Moreno R, Moya Quesada M, García-Avilés C, García Nuñez I et al. Clinical Practice Guidelines for Diagnosis and Management of Hypersensitivity Reactions to Contrast Media. Journal of Investigational Allergology and Clinical Immunology. 2016;26(3):144–55. DOI: 10.18176/jiaci.0058
2. Demoly P, Adkinson NF, Brockow K, Castells M, Chiriac AM, Greenberger PA et al. International Consensus on drug allergy. Allergy. 2014;69(4):420–37. DOI: 10.1111/all.12350
3. Joint Task Force on Practice Parameters, American Academy of Allergy. Drug Allergy: An Updated Practice Parameter. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2010;105(4):259-273.e78. DOI: 10.1016/j.anai.2010.08.002
4. Macy E. Current Epidemiology and Management of Radiocontrast-Associated Acute- and Delayed-Onset Hypersensitivity: A Review of the Literature. The Permanente Journal. 2018;22:17–072. DOI: 10.7812/TPP/17-072
5. Sánchez-Borges M, Aberer W, Brockow K, Celik GE, Cernadas J, Greenberger PA et al. Controversies in Drug Allergy: Radiographic Contrast Media. The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice. 2019;7(1):61–5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.06.030
6. Greenberger P, Patterson R, Radin R. Two pretreatment regimens for high-risk patients receiving radiographic contrast media. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1984;74(4):540–3. DOI: 10.1016/0091-6749(84)90391-9
7. Marshall GD, Lieberman PL. Comparison of three pretreatment protocols to prevent anaphylactoid reactions to radiocontrast media. Annals of Allergy. 1991;67(1):70–4. PMID: 1859044
8. Khan DA, Solensky R. Drug allergy. Journal of Allergy and Clinical Immunology. 2010;125(2 Suppl 2):S126-S137.e1. DOI: 10.1016/j.jaci.2009.10.028
9. Li X, Liu H, Zhao L, Liu J, Cai L, Liu L et al. Clinical observation of adverse drug reactions to non-ionic iodinated contrast media in population with underlying diseases and risk factors. The British Journal of Radiology. 2017;90(1070):20160729. DOI: 10.1259/bjr.20160729
10. Jingu A, Fukuda J, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Breakthrough reactions of iodinated and gadolinium contrast media after oral steroid premedication protocol. BMC Medical Imaging. 2014;14(1):34. DOI: 10.1186/1471-2342-14-34
11. Mervak BM, Davenport MS, Ellis JH, Cohan RH. Rates of Breakthrough Reactions in Inpatients at High Risk Receiving Premedication Before Contrast-Enhanced CT. American Journal of Roentgenology. 2015;205(1):77–84. DOI: 10.2214/AJR.14.13810
12. Bottinor W, Polkampally P, Jovin I. Adverse Reactions to Iodinated Contrast Media. International Journal of Angiology. 2013;22(03):149–54. DOI: 10.1055/s-0033-1348885
13. Greenberger PA, Halwig JM, Patterson R, Wallemark CB. Emergency administration of radiocontrast media in high-risk patients. The Journal of Allergy and Clinical Immunology. 1986;77(4):630–4. DOI: 10.1016/0091-6749(86)90357-x
14. Lieberman P, Nicklas RA, Randolph C, Oppenheimer J, Bernstein D, Bernstein J et al. Anaphylaxis—a practice parameter update 2015. Annals of Allergy, Asthma & Immunology. 2015;115(5):341–84. DOI: 10.1016/j.anai.2015.07.019
15. Montandon SV, Petrov AA, Fajt ML. A Novel Pretreatment Regimen for Breakthrough Radiocontrast Media Anaphylaxis in Cardiac Patients. Critical Pathways in Cardiology. 2016;15(4):161–4. DOI: 10.1097/HPC.0000000000000088