

# Nefropatia kontrastowa u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym

Contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention

Iwona Gorczyca-Michta<sup>1</sup>, Beata Woźakowska-Kapłon<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony w Kielcach

<sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Jana Kochanowskiego w Kielcach

Post Kardiol Interw 2011; 7, 2 (24): 165–172

DOI: 10.5114/pwki.2011.23169

**Słowa kluczowe:** nefropatia kontrastowa, przezskórna interwencja wieńcowa, profilaktyka  
**Key words:** contrast-induced nephropathy, percutaneous coronary intervention, prevention

## Wstęp

W ostatnich latach zwiększa się dostępność badań koronarograficznych i zabiegów angioplastyki wieńcowej, co prowadzi do zwiększenia liczby chorych poddawanych tym procedurom. Według danych Sekcji Interwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego w 2009 r. w Polsce wykonano 175 445 koronarografii [1]. Postęp w zakresie kardiologii inwazyjnej, który niewątpliwie prowadzi do poprawy rokowania u osób z chorobą niedokrwienną serca, wiąże się z ryzykiem wystąpienia pokontrastowego upośledzenia funkcji nerek, co w sytuacji stale zwiększającej się liczby przeprowadzanych badań i zabiegów stanowi poważny problem kliniczny. Mimo że po raz pierwszy pogorszenie funkcji nerek po donacyniowym podaniu kontrastu opisano w latach 50. XX w. [2], wiedza na temat procesów, które do niego prowadzą, nadal jest niewystarczająca, a zasady profilaktyki nefropatii kontrastowej (ang. *contrast-induced nephropathy*, CIN) nie zostały dotychczas jasno sprecyzowane.

## Epidemiologia

Mianem CIN określa się wystąpienie ostrej niewydolności nerek po donacyniowym podaniu środka kontrastowego u pacjentów bez wcześniej rozpoznanej choroby nerek lub znaczne pogorszenie czynności nerek u osób z wcześniej rozpoznaną chorobą nerek. Rozpoznanie to powinno być poprzedzone wykluczeniem innych przyczyn upośledzenia czynności nerek oraz potwierdzeniem czasowego związku między podaniem kontrastu a pogorsze-

niem funkcji wydalniczej nerek. Nefropatię kontrastową rozpoznaje się, gdy stężenie kreatyniny wzrasta o co najmniej 25% lub dochodzi do bezwzględnego zwiększenia jej stężenia o minimum 0,5 mg/dl (44,2 μmol/l) w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 3 dni od podania środka kontrastowego [3]. Według definicji podanej przez Acute Kidney Injury Network, ostre uszkodzenie nerek indukowane kontrastem (ang. *contrast-induced acute kidney injury*, CIAKI) rozpoznaje się na podstawie zwiększenia stężenia kreatyniny o ponad 0,3 mg/dl (26,5 μmol/l), powyżej 50% jej wartości wyjściowej lub zmniejszenia wydalania moczu poniżej 0,5 ml/kg m.c./godz. trwającego dłużej niż 6 godz. [4]. Nefropatia kontrastowa stanowi częsty i istotny problem kliniczny. Jest przyczyną 11% wewnątrzszpitalnych ostrych niewydolności nerek – trzecią pod względem częstości występowania, po wstrząsie oligowolemicznym i zabiegach chirurgicznych [5]. Ryzyko wystąpienia dysfunkcji nerek związanej ze stosowaniem środków kontrastowych bywa stosunkowo małe w populacji ogólnej (1,2–1,6%), natomiast u osób z licznymi czynnikami ryzyka wynosi 11–50%. Po koronarografii pokontrastowe uszkodzenie nerek występuje u 3,3–16,5% osób [6].

## Czynniki ryzyka wystąpienia nefropatii kontrastowej

Ryzyko upośledzenia czynności nerek po donacyniowym podaniu kontrastu jest bardzo zróżnicowane i zależy głównie od współistnienia innych schorzeń (tab. 1). Najistotniejszym czynnikiem ryzyka jest wyjściowo upośledzona funkcja nerek. Przy prawidłowej filtracji kłębuszko-

---

### Adres do korespondencji/Corresponding author:

lek. med. Iwona Gorczyca-Michta, I Kliniczny Oddział Kardiologii, Świętokrzyskie Centrum Kardiologii, Wojewódzki Szpital Zespolony, ul. Grunwaldzka 45, 25-736 Kielce, Polska, tel.: +48 41 367 13 91, +48 41 367 13 88, faks: +48 41 367 13 96, e-mail: iwona.gorczyca@interia.pl

Praca wpłynęła: 14.03.2011, przyjęta do druku: 10.05.2011.

**Tabela 1.** Czynniki ryzyka wystąpienia nefropatii kontrastowej  
**Table 1.** Risk factors for contrast-induced nephropathy

Czynniki zależne od pacjenta	Czynniki zależne od procedury
<ul style="list-style-type: none"> <li>• upośledzona funkcja nerek</li> <li>• cukrzyca</li> <li>• niewydolność serca</li> <li>• obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory</li> <li>• podeszły wiek</li> <li>• hipotensja</li> <li>• leki (niesteroidowe leki przeciwzapalne, inhibitory konwertazy angiotensyny)</li> <li>• przeszczep nerki</li> <li>• hipalbuminemia (&lt; 3,5 g/l)</li> <li>• obniżony hematokryt (&lt; 36% u kobiet, &lt; 39% u mężczyzn)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• wielokrotne podanie kontrastu w ciągu 72 godz.</li> <li>• kontrast o wysokiej osmolalności</li> <li>• duża ilość kontrastu</li> <li>• dotętnicze podanie kontrastu</li> </ul>

wej ryzyko rozwoju nefropatii nie przekracza 5%, u osób ze stężeniem kreatyniny 2 mg/dl wynosi ok. 20%, a przy stężeniu kreatyniny powyżej 5 mg/dl zwiększa się do 50% [7]. Należy jednak podkreślić, że stężenie kreatyniny nie jest parametrem precyzyjnie określającym stopień uszkodzenia nerek, gdyż wraz z wiekiem dochodzi do fizjologicznej utraty kłębuszków nerkowych, co znajduje odzwierciedlenie w zwiększeniu stężenia kreatyniny we krwi. Przewlekła choroba nerek w stadium 3. występuje u 33% pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny [8]. Dlatego niezwykle istotne jest, aby przesączanie kłębuszkowe oszacować na podstawie wzoru Cockcrofta-Gaulta bądź równania z badania Modification of Diet in Renal Disease (MDRD), które precyzyjniej określają funkcję nerek. Wytyczne Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ang. *European Society of Cardiology*, ESC) dotyczące leczenia osób z zawałem serca bez uniesienia odcinka ST w ocenie funkcji nerek uwzględniają cystatynę C – osoczowe białko pochodzące z komórek jądrzastych, którego stężenie koreluje z przesączaniem kłębuszkowym (ang. *glomerular filtration rate*, GFR) i może służyć do oceny wydolności nerek. Udowodniono także rolę lipokaliny związanej z żelatynazą neutrofilii (ang. *neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) we wczesnym wykrywaniu uszkodzenia nerek u pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym [9]. Obecnie stosowana diagnostyka CIN nie uwzględnia nowych markerów, a opiera się na tradycyjnych wskaźnikach upośledzenia funkcji wydalniczej nerek, czyli stężeniu kreatyniny oraz wartości GFR.

Do grupy dużego ryzyka wystąpienia CIN zalicza się chorych na cukrzycę. Obserwuje się stałe zwiększanie liczby osób zarówno z cukrzycą, jak i z nefropatią cukrzycową. Nefropatia cukrzycowa nie tylko prowadzi do postępującej niewydolności nerek, lecz także zwiększa chorobowość i śmiertelność z powodu incydentów sercowo-naczyniowych. Chorzy na cukrzycę stanowią więc liczną grupę osób poddawanych przezskórnym interwencjom na naczyniach wieńcowych. Osoby ze stwierdzoną cukrzycą stanowią ok. 20–30% chorych kierowanych do przezskórnych interwencji wieńcowych, natomiast 16% chorych, u których wykonuje się koronarografię, ma nierozpoznaną cukrzycę [10]. Ryzyko rozwoju CIN u chorych z cukrzycowym upośledzeniem

funkcji wydalniczej nerek jest największe, bo wynosi aż 50% [11]. Niezwykle istotne jest oszacowanie funkcji nerek oraz ocena gospodarki węglowodanowej u osób poddawanych koronarografii, nawet gdy stężenie kreatyniny jest prawidłowe. W analizie 6358 pacjentów, którzy zostali poddani badaniu angiograficznemu tętnic wieńcowych z powodu zawału mięśnia sercowego, hiperglikemię przed zabiegiem (stężenie glukozy we krwi powyżej 140 mg/dl) obserwowano u 42% osób, a spośród nich 48% nie miało stwierdzonej cukrzycy przed procedurą. Wyniki badania wykazały, że istnieją różnice dotyczące ryzyka wystąpienia CIN między osobami z dużym stężeniem glukozy we krwi przed angiografią z rozpoznaną cukrzycą i tymi, u których nie została ona zdiagnozowana. Zwiększone stężenie glukozy wiązało się ze wzrostem ryzyka CIN u pacjentów bez rozpoznanej cukrzycy. Takiego związku nie zaobserwowano u chorych na cukrzycę. Zależność między podwyższonym stężeniem glukozy i zwiększonym ryzykiem pokontrastowego uszkodzenia nerek była szczególnie wyraźna u osób bez cukrzycy, które nie miały znacząco upośledzonej funkcji nerek. Są to pacjenci, którzy obecnie nie są zaliczani do grup dużego ryzyka wystąpienia CIN. W badaniu sugeruje się, że u osób z hiperglikemią, które nie mają rozpoznanej cukrzycy, powinno się stosować taką samą profilaktykę CIN jak w przypadku innych grup dużego ryzyka [12].

Obniżona frakcja wyrzutowa lewej komory jest kolejnym czynnikiem ryzyka wystąpienia pokontrastowego uszkodzenia nerek. Marenzi i wsp. w analizie obejmującej 354 pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST wykazali, że częstość występowania CIN u osób z frakcją wyrzutową lewej komory < 40% i klirens kreatyniny < 60 ml/min wynosiła 58%. Dla porównania, w grupie chorych z klirens kreatyniny < 60 ml/min i frakcją wyrzutową lewej komory > 40% ryzyko wystąpienia uszkodzenia nerek po podaniu kontrastu wynosiło 17,5%. Podobną zależność obserwowano w grupie chorych z klirens kreatyniny > 60 ml/min – ryzyko wystąpienia CIN było odwrotnie proporcjonalne do frakcji wyrzutowej lewej komory [13]. Do innych czynników ryzyka uszkodzenia nerek po podaniu kontrastu zależnych od pacjenta należą: wiek, hipotensja, niewydolność serca, stan po przeszcz-

pie nerki, zmniejszone stężenie hemoglobiny oraz albumin w surowicy, a także stosowanie leków nefrotoksycznych.

Wystąpienie CIN zależy także od rodzaju użytego środka kontrastowego. Pierwszą generację stanowią jodowe środki kontrastowe. Klasyfikowane są one wg jonowej lub niejonowej budowy, a także osmolalności, wynikającej ze stosunku liczby atomów jodu do cząsteczek osmotycznie czynnych. Wyróżnia się kontrasty o wysokiej osmolalności: 1500–2000 mosmol/kg, niskiej: 600–900 mosmol/kg, lub kontrasty izosmolalne: ok. 300 mosmol/kg. Jonowe środki kontrastowe, głównie niskoosmolalne, w mniejszym stopniu nasilają agregację płytek i krzepnięcie krwi niż niejonowe środki kontrastowe, dlatego zalecane są w zabiegach przeprowadzanych na tętnicach wieńcowych, gdzie dochodzi do uszkodzenia śródbłonna [14]. Niejonowe monomery to środki kontrastowe drugiej generacji, które cechują się osmolalnością wynoszącą 600–850 mosmol/kg. Do trzeciej generacji należą niejonowe dimery o zredukowanej osmolalności. W badaniu RECOVER porównano nefrotoksyczność dwóch środków kontrastowych: jodksanolu – kontrastu izosmolalnego, niejonowego, z joksaglatem – niskoosmolalnym, jonowym kontrastem, u osób z niewydolnością nerek poddawanych koronarografii. W grupie chorych, w której podano kontrast izosmolalny, niejonowy rzadziej dochodziło do rozwoju CIN w porównaniu z grupą, którą diagnozowano, stosując środek kontrastowy niskoosmolalny, jonowy: 11 chorych (7,9%) vs 23 chorych (17%) (OR 0,41; 95% CI 0,19–0,89;  $p = 0,02$ ) [15]. W analizie wieloczynnikowej niezależnymi czynnikami rozwoju nefropatii po środkach kontrastowych, poza stosowaniem kontrastu jonowego, niskoosmolalnego, było zwiększone przed badaniem stężenie kreatyniny i mała wartość frakcji wyrzutowej lewej komory. Stosowanie kontrastów izosmolalnych jest korzystniejsze niż kontrastów niskoosmolalnych u osób z upośledzoną funkcją nerek i cukrzycą [16]. Znaczenie ma także ilość podawanego środka kontrastowego, która nie powinna przekraczać maksymalnej dozwolonej dawki, do obliczenia której służy następujący wzór:

$$\text{MRDC (maximal allowed radiocontrast dose)} = 5 \text{ ml środka kontrastowego} \times \text{masa ciała [kg]} / \text{stężenie kreatyniny w surowicy [mg/dl]} [14].$$

Do określenia ryzyka wystąpienia CIN w praktyce klinicznej służą dwie skale. W tabeli 2. przedstawiono ryzyko wystąpienia CIN po przezskórnej angioplastyce wieńcowej opracowane w 2004 r. przez *Cardiovascular Research Foundation* [17], natomiast w *Journal of Invasive Cardiology* w 2007 r. opublikowano The William Beaumont Hospital (WBH) Risk Score, którą zaprezentowano w tabeli 3. [18].

## Patomechanizm

Patogeneza CIN nie została w pełni poznana. Istotnym czynnikiem wpływającym na wystąpienie ostrej niewydolności nerek po podaniu kontrastu jest działanie wazokonstrykcyjne na tętniczki rdzenia i kory nerki. Podanie środków kontrastowych prowadzi do zwiększonego wydzie-

**Tabela 2.** Ryzyko wystąpienia nefropatii kontrastowej po przezskórnej angioplastyce wieńcowej  
*Table 2.* The risk of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary angioplasty

Czynnik ryzyka	Punkty
Niedociśnienie	5
Niewydolność serca w II–IV klasie wg NYHA	5
Kontrapulsacja wewnątrzaoortalna	5
Wiek > 75 lat	4
Cukrzyca	3
Niedokrwistość	3
Ilość podanego środka kontrastowego	1 za 100 ml
Kreatynina > 1,5 mg/dl lub GFR < 60 ml/min/1,73 m <sup>2</sup>	2 – GFR 40–60
	4 – GFR 40–20
	6 – GFR < 20
Punkty	Ryzyko wystąpienia CIN (%)
≤ 5	7,5
6–10	14
11–15	26,1
≥ 16	57,3

**Tabela 3.** Ryzyko wystąpienia nefropatii kontrastowej po przezskórnej angioplastyce wieńcowej wg WBH (The William Beaumont Hospital Risk Score)  
*Table 3.* The risk of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary angioplasty by WBH (The William Beaumont Hospital Risk Score)

Czynnik ryzyka	Punkty
Klirens kreatyniny < 60 ml/min	2
Kontrapulsacja wewnątrzaoortalna	2
Tryb pilny procedury	2
Cukrzyca	1
Zastoinowa niewydolność serca	1
Nadciśnienie tętnicze	1
Choroba naczyń obwodowych	1
Ilość środka kontrastowego ≥ 260 ml	1
Punkty	Ryzyko wystąpienia CIN (%)
0–4	1,7
5–6	7,5
7–8	20,9
9–11	29,4

lania endoteliny 1, aktywacji miejscowych procesów oślabiających działanie tlenu azotu czy prostaglandyn. Miejscowe zmiany regulacji syntezy tlenu azotu w obrębie kory i rdzenia nerki skutkują upośledzeniem przepływu

krwi w mikrokrążeniu. Środki kontrastowe wysokoosmolalne, poza zaburzeniem zdolności autoregulacji, działają toksycznie na cewki nerkowe, prowadząc do zwiększenia stężenia wolnych rodników [19].

### Przebieg kliniczny oraz następstwa

Przebieg CIN najczęściej jest niemy klinicznie, a objawia się przemijającym zwiększeniem stężenia kreatyniny w surowicy. Nefropatia kontrastowa rozpoczyna się zwykle w 1.–2. dobie po podaniu środka kontrastowego, szczyt wzrostu stężenia kreatyniny występuje ok. 5.–7. dnia, a normalizacja stężenia kreatyniny przypada zwykle na 7.–10. dzień po podaniu kontrastu [20]. Najlepszym czynnikiem prognostycznym wystąpienia pokontrastowego uszkodzenia nerek jest zwiększenie stężenia kreatyniny w 12. godz. po donaczyniowym podaniu kontrastu [21]. W licznych badaniach wykazano, że wzrost stężenia kreatyniny po zabiegu wiąże się z wydłużeniem czasu hospitalizacji, zwiększeniem kosztów leczenia i ryzykiem występowania poważnych powikłań. Pacjenci, u których po angioplastyce wieńcowej wystąpiła ostra niewydolność nerek po podaniu kontrastu, mają 15-krotnie większe ryzyko rozwoju wczesnych zdarzeń sercowo-naczyniowych niż chorzy, u których nie pojawiło się to powikłanie. Ponadto u tych osób w trakcie hospitalizacji częściej obserwowano poważne powikłania, takie jak: krwawienie z przewodu pokarmowego, śpiączka, udar, niewydolność oddechowa oraz zatorowość płucna [22]. Po zabiegach angioplastyki wieńcowej 0,3–0,7% pacjentów wymaga dializoterapii z powodu wystąpienia CIN [23]. Chorzy, u których doszło do powikłania po przezskórnej interwencji wieńcowej w postaci CIN, cechują się bardzo złym rokowaniem; śmiertelność wewnątrzszpitalna wynosi 36%, a 2-letnie przeżycie 19% [24].

### Profilaktyka

Z uwagi na coraz liczniejsze procedury diagnostyczne i terapeutyczne wykonywane z użyciem angiografii w codziennej praktyce klinicznej profilaktyka CIN odgrywa istotne znaczenie. Niezwykle ważne jest określenie ryzyka wystąpienia CIN. W tym celu przed koronarografią należy ocenić funkcję nerek, oznaczyć glikemię, morfologię krwi obwodowej oraz oszacować frakcję wyrzutową lewej komory. Nieodłącznym elementem oceny pacjenta jest dokładnie zebrany wywiad.

Podstawową postępowania mającego na celu ochronę nerek przed szkodliwym wpływem kontrastu jest nawodnienie pacjenta. Prowadzi ono do zmniejszenia aktywności układu renina–angiotensyna–aldosteron, ograniczenia syntezy substancji wazokonstrykcyjnych, wzrostu wydalania sodu oraz zmniejszenia stężenia kontrastu, co bezpośrednio zapobiega uszkodzeniu cewek nerkowych. Solomon i wsp. po raz pierwszy w badaniu z randomizacją udowodnili skuteczność nawadniania w profilaktyce CIN. U osób z łagodną lub umiarkowaną niewydolnością nerek podawanie 0,45-procentowego roztworu NaCl okazało się sku-

teczniejsze w zapobieganiu pokontrastowemu uszkodzeniu nerek niż podawanie 0,45-procentowego roztworu NaCl z dodatkiem mannitolu czy furosemidu [25]. Wyniki badań oceniających sposób nawadniania nie są jednoznaczne. W badaniu porównującym stosowanie dożylnego 0,9-procentowego roztworu NaCl z doustnym przyjmowaniem płynów wykazano, że parenteralne nawadnianie zmniejsza ryzyko wystąpienia CIN (3,7% vs 34,6%,  $p = 0,005$ ) [26], natomiast w badaniu PREPARED (*Preparation for Angiography in Renal Dysfunction*) nie stwierdzono, aby nawadnianie dożylnie stosowane łącznie z nawadnianiem doustnym istotnie redukowało częstość uszkodzenia nerek po planowej koronarografii wykonywanej u chorych z wyjściowym uszkodzeniem nerek w porównaniu z nawodnieniem doustnym [27]. W grupie 102 chorych na cukrzycę poddanych elektrywnym zabiegom koronarografii i angioplastyki wieńcowej porównano procedurę nawadniania dożylnego izotonicznym roztworem NaCl oraz nawadniania doustnego. Wykazano, że nawodnienie doustne wodą, jak i nawodnienie dożylnie izotonicznym roztworem NaCl podobnie wpływa na funkcję nerek u chorych na cukrzycę poddawanych kardiologicznym procedurom inwazyjnym [28]. W badaniu oceniającym 1620 chorych poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym porównano strategię nawadniania izoosmolalnym i hiposmolalnym roztworem soli. Izoosmolalny roztwór soli skuteczniej zapobiegał wystąpieniu CIN. Korzyści udowodniono głównie w grupie kobiet, osób z cukrzycą oraz otrzymujących więcej niż 250 ml kontrastu. Wykazano, że nawodnienie podawane 12 godz. przed procedurą inwazyjną i 12 godz. po ekspozycji na kontrast jest korzystniejsze niż podanie bolusu 300 ml soli tuż przed zastosowaniem środka kontrastowego [29]. Po podaniu donaczyniowym kontrastu występuje przedłużona redukcja przepływu krwi przez nerki, dlatego konieczne jest nie tylko nawodnienie przed procedurą i w trakcie jej trwania, ale także kontynuacja nawodnienia po jej zakończeniu. Rekomendowaną strategią nawadniania w profilaktyce CIN jest podawanie dożylnie izotonicznych krystaloidów w dawce 1,0–1,5 ml/kg m.c./godz. przez 3–12 godz. przed zabiegiem i 6–24 godz. po nim. Zaletą dożylnego podawania płynów jest możliwość kontroli objętości i czasu podawania roztworu. Stosowanie doustnej płynoterapii ze względu na brak wystarczających danych nie jest zalecane [30]. Szczególnego postępowania wymagają osoby z zastoinową niewydolnością serca poddawane przezskórnym interwencjom wieńcowym. Nawadnianie dożylnie z zastosowaniem 0,45-procentowego roztworu NaCl u chorych z frakcją wyrzutową lewej komory < 40% należy prowadzić z szybkością 0,5 ml/kg m.c./min 12 godz. przed zabiegiem i 12 godz. po jego zakończeniu [31]. Nawadnianie osób z ciężką niewydolnością serca wymaga monitorowania.

Wykazano, że N-acetylocysteina (NAC), przeciwutleniacz zawierający grupę tiolową, zmniejsza cytotoksyczne działanie kontrastu poprzez wymiatanie wolnych rodników lub pośrednio poprzez produkcję glutationu. Ponadto jej mecha-

nizm nefroprotekcynny wynika z naczyniorozszerzającego działania na naczynia nerkowe, polegającego na zwiększonej produkcji tlenu azotu. Tepel i wsp. jako pierwsi wykazali skuteczność NAC w profilaktyce uszkodzenia nerek indukowanego podaniem środka kontrastowego w celach diagnostycznych [32]. Badaną grupę stanowiło 89 osób z przewlekłą chorobą nerek. Chorym 12 godz. przed procedurą i po procedurze podawano dożylnie izotoniczny roztwór NaCl oraz randomizowano ich do grupy otrzymującej doustnie 600 mg NAC 2 razy dziennie w dniu poprzedzającym podanie kontrastu oraz w dniu badania lub do grupy placebo. Nefropatia kontrastowa wystąpiła u 2% chorych otrzymujących NAC oraz u 21% pacjentów przyjmujących placebo ( $p = 0,01$ ). Szczególnie korzystne wydaje się stosowanie NAC łącznie z nawadnianiem u osób z upośledzoną czynnością nerek. Analizą objęto 936 chorych kierowanych do przezskórnych zabiegów przeprowadzanych na naczyniach wieńcowych. Pacjentów z prawidłowym stężeniem kreatyniny randomizowano do grupy otrzymującej 0,45-procentowy roztwór NaCl przed planowanym podaniem kontrastu lub do grupy nieotrzymującej leczenia. W grupie chorych ze stężeniem kreatyniny  $> 1,5$  g/dl podawano NaCl (w tych samych dawkach) i 1200 mg NAC przed przezskórną interwencją wieńcową albo tylko NAC. Nefropatię kontrastową stwierdzono u 6,5% chorych w grupie z prawidłowym stężeniem kreatyniny i u 37,7% osób w grupie ze zwiększonym stężeniem kreatyniny ( $p < 0,001$ ). W grupie chorych z prawidłowym stężeniem kreatyniny, w podgrupie otrzymującej roztwór NaCl, CIN stwierdzono u 6,7% chorych w porównaniu z 7,0% chorych w grupie kontrolnej ( $p > 0,05$ ). W grupie z nieprawidłowym stężeniem kreatyniny, w podgrupie otrzymującej nawadnianie i NAC, CIN stwierdzono u 21,3% chorych w porównaniu z 34% chorych w podgrupie, w której zastosowano tylko NAC ( $p < 0,01$ ). Stosowanie NAC łącznie z nawadnianiem u pacjentów z wyjściowo upośledzoną czynnością nerek okazało się skuteczniejsze niż stosowanie tylko NAC [33].

Ponieważ NAC podlega w wątrobie efektowi pierwszego przejścia, podjęto próbę porównania nefroprotekcynnego wpływu NAC podawanego dożylnie oraz nawadniania dożylnego z zastosowaniem 0,9-procentowego roztworu NaCl. Chorych z umiarkowaną niewydolnością nerek randomizowano do grupy otrzymującej NAC dożylnie przez 30 min przed podaniem oraz 4 godz. po podaniu środka kontrastowego w dawce 150 mg/kg łącznie z 500 ml izotonicznego roztworu soli lub do grupy otrzymującej dożylnie 0,9-procentowy roztwór NaCl w dawce 1 ml/kg m.c./godz. 12 godz. przed podaniem oraz po podaniu kontrastu. Zwiększenie stężenia kreatyniny powyżej 25% wartości wyjściowej wystąpiło u 5% pacjentów otrzymujących NAC oraz u 21% chorych z grupy kontrolnej ( $p = 0,045$ ). Stwierdzono jednak, że dożylnie podanie NAC wiązało się z wystąpieniem u 7% chorych objawów anafilaktycznych: swędzenia, zaczerwienienia skóry lub przemijającej wysyp-

ki [34]. Oceniano również skuteczność większych dawek NAC podawanych doustnie tuż przed zastosowaniem kontrastu. Duhram i wsp. nie wykazali, aby NAC w dawce 1200 mg podawana doustnie łącznie z dożylnym nawodnieniem 0,9-procentowym roztworem NaCl godzinę przed donaczyniowym podaniem kontrastu u pacjentów poddawanych przezskórnej interwencji wieńcowej była skuteczniejsza w profilaktyce CIN niż placebo oraz dożylnie nawadnianie. Wśród pacjentów otrzymujących NAC oraz nawodnienie wzrost stężenia kreatyniny  $> 0,5$  mg w stosunku do wartości wyjściowej zanotowano u 26,3% chorych, a w grupie otrzymującej placebo oraz 0,9-procentowy roztwór NaCl CIN wystąpiło u 22% chorych [35]. Kolejne badanie porównujące profilaktyczne stosowanie NAC doustnie w dawce standardowej (600 mg 2 razy dziennie) oraz w dawce podwójnej (1200 mg 2 razy dziennie) łącznie z podawanym dożylnie 0,45-procentowym roztworem NaCl wykazało, że CIN występowała częściej u pacjentów stosujących mniejszą dawkę NAC (11% vs 3,5%,  $p = 0,038$ ). Nie obserwowano różnic w podgrupach pacjentów otrzymujących mniej niż 140 ml kontrastu. Wśród chorych otrzymujących więcej niż 140 ml niejonowego, niskoosmolalnego kontrastu częstość występowania CIN była większa w grupie otrzymującej standardową dawkę NAC (18,9% vs 5,4%,  $p = 0,039$ ) [36].

Badaniem wykazującym brak korzyści ze stosowania NAC w profilaktyce pokontrastowego uszkodzenia nerek była analiza przeprowadzona w grupie 200 pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, z klirensem kreatyniny  $< 55$  ml/min. Porównano wpływ NAC podawanej doustnie w dawce 600 mg 2 razy w ciągu doby w dniu poprzedzającym oraz w dniu wykonania zabiegu łącznie z nawadnianiem, placebo i nawadnianiem w takim samym schemacie jak w grupie badanej. Uszkodzenie nerek po podaniu kontrastu zanotowano u 8,1% pacjentów z grupy badanej oraz u 5,9% osób z grupy kontrolnej ( $p = 0,6$ ). Nie obserwowano różnic dotyczących częstości występowania CIN w podgrupach osób z cukrzycą (4/25 vs 2/25,  $p = 0,4$ ) oraz w grupie chorych z klirensem kreatyniny  $< 42$  ml/min (5/54 vs 4/48,  $p = 0,9$ ) [37]. Metaanalizy oceniające skuteczność stosowania NAC w profilaktyce pokontrastowego uszkodzenia nerek u pacjentów poddawanych przezskórnym zabiegom przeprowadzanym na naczyniach wieńcowych nie przynoszą jednoznacznej odpowiedzi. Gonzales i wsp. analizowali 22 badania obejmujące 2746 pacjentów. Nie wykazano, aby NAC zapobiegała wystąpieniu CIN. Heterogenność badań uniemożliwiła skonstruowanie ostatecznych wniosków. Autorzy metaanalizy zwracają uwagę na konieczność przeprowadzenia badań w większych populacjach, z punktami końcowymi innymi niż stężenie kreatyniny [38]. Kelly i wsp. w metaanalizie 26 badań z randomizacją wykazali względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia CIN wskutek stosowania NAC o 38%. Badania były jednak bardzo zróżnicowane, co nie pozwoliło na jednoznaczną ocenę korzyści wynikających ze stosowania

NAC [39]. Największym z dotychczasowych badań z randomizacją oceniających skuteczność NAC w profilaktyce CIN jest badanie ACT (*Acetylcysteine for Contrast-Induced Nephropathy Trial*), prezentowane na Zjeździe AHA (*American Heart Association*) w 2010 r. Do badania włączono 2308 pacjentów poddawanych przezskórnym interwencjom wieńcowym, których randomizowano do grupy badanej, otrzymującej doustnie NAC w dawce 1200 mg 2 razy dziennie (dwie dawki przed procedurą i dwie dawki po procedurze), lub do grupy kontrolnej przyjmującej placebo. Pacjenci w obu grupach otrzymywali dożylnie 0,9-procentowy roztwór NaCl, w dawce 1 ml/kg m.c./godz., przez 6 godz. przed angiografią i 6 godz. po niej. Pomimo stosowania NAC nie obserwowano różnic dotyczących częstości występowania pierwszorzędnego punktu końcowego – CIN, i drugorzędowego punktu końcowego – zwiększenia stężenia kreatyniny. Podobnie w obserwacji 30-dniowej nie zanotowano różnic między grupami dotyczących częstości występowania niekorzystnych zdarzeń klinicznych, włączając śmiertelność ogólną i sercowo-naczyniową oraz konieczność dializoterapii. Brak korzyści z przyjmowania NAC obserwowano w każdej z analizowanych podgrup, niezależnie od wieku, płci pacjenta, stężenia kreatyniny, występowania cukrzycy lub ilości podanego środka kontrastowego zastosowanego do angiografii [17].

Zakładając, że alkalizujące działanie węgla w kanałkach nerkowych może hamować tworzenie wolnych rodników, a tym samym neutralizować szkodliwe działanie kontrastu, przeprowadzono liczne badania oceniające skuteczność dwuwęglanu sodu w profilaktyce CIN. Pacjentów kierowanych do procedur diagnostycznych z podaniem środka kontrastowego, ze stężeniem kreatyniny < 1,1 mg/dl randomizowano do grupy otrzymującej roztwór NaCl oraz do grupy otrzymującej dwuwęglan sodu. Zwiększenie stężenia kreatyniny o 25% lub więcej w ciągu 48 godz. od podania środka kontrastowego obserwowano u 8 chorych (13,6%) otrzymujących NaCl i tylko u 1 chorego (1,7%) z grupy leczonej dwuwęglanem sodu ( $p = 0,02$ ) [41], natomiast w grupie pacjentów kierowanych na koronarografię, z wyjściowo upośledzoną funkcją nerek ( $GFR \leq 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ) oraz z co najmniej jednym czynnikiem ryzyka: cukrzycą, niewydolnością serca, nadciśnieniem tętniczym lub w wieku powyżej 75 lat, zastosowanie wodorowęglanu sodu nie było skuteczniejsze niż stosowanie izotonicznego roztworu NaCl w profilaktyce CIN. Zwiększenie stężenia kreatyniny powyżej 25% jej wartości wyjściowej stwierdzono u 16,4% chorych w grupie otrzymującej roztwór soli i u 15,8% osób w grupie przyjmującej dwuwęglan sodu. W grupie otrzymującej roztwór soli GFR zmniejszył się o 2,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, a w grupie otrzymującej roztwór dwuwęglanu sodu o 3,1 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>. Podobnie stężenie kreatyniny zwiększyło się o 0,16 mg/dl vs 0,17 mg/dl. Podczas 30-dniowej obserwacji zmarło 3 chorych w każdej z grup, dializę wykonywano u 2 chorych w grupie otrzymującej roztwór soli i u 1 chorego przyjmującego dwuwęglan sodu. Po półrocz-

nej obserwacji zdarzenia niepożądane, takie jak: zgon, zawał, konieczność hemodializy i incydenty mózgowce, stwierdzono u 16 vs 8 chorych odpowiednio w grupach ( $p = 0,14$ ) [42]. Dwie metaanalizy wykazały znaczne różnice między dostępnymi badaniami oraz brak jednoznacznej przewagi wodorowęglanu sodu nad NaCl w profilaktyce CIN [43, 44].

Podjęmowano również próby zastosowania w profilaktyce CIN aminofiliny, teofiliny, antagonistów kanału wapniowego z grupy dihydropirydyny, dopaminy w dawce diuretycznej, diuretyków oraz fenoldopamu. Przeprowadzone badania nie wykazały przewagi wymienionych środków nad placebo w zapobieganiu CIN i ich stosowanie w powszechnej praktyce klinicznej nie jest zalecane [38]. Znane są doniesienia dotyczące nefroprotekcijnego wpływu przedsiorkowego peptydu natriuretycznego (ang. *atrial natriuretic peptide*, ANP), który wywiera działanie naczyniorozszerzające poprzez zahamowanie działania angiotensyny II na naczynia krwionośne oraz zwiększa wydalanie wody i sodu. Do badania włączono 254 chorych ze stężeniem kreatyniny > 1,6 mg/dl poddawanych planowym zabiegom przezskórnej interwencji wieńcowej. Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej ANP w dawce 0,042 µg/kg m.c./min 4–6 godz. przed podaniem kontrastu i kontynuowano przez 48 godz. łącznie z płynem Ringera lub do grupy kontrolnej otrzymującej tylko płyn Ringera. Zwiększenie stężenia kreatyniny o 25% lub powyżej 0,5 mg/dl w porównaniu z wartością wyjściową do 48 godz. po zabiegu istotnie statystycznie częściej stwierdzono w grupie kontrolnej. Nefropatię kontrastową rozpoznano u 3,2% chorych w grupie otrzymującej ANP i 11,7% osób w grupie kontrolnej ( $p = 0,015$ ) [45]. Stosowanie ANP nie jest powszechne, a zagadnienie to wymaga dalszych badań. W badaniu PROMISS (*Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography*) oceniono skuteczność simwastatyny w profilaktyce CIN w grupie osób z niewydolnością nerek kierowanych do angiografii. W grupie otrzymującej simwastatynę w dawce 40 mg co 12 godz. przez 2 dni (2 dawki przed zabiegiem i 2 po zabiegu) obserwowano zwiększenie stężenia kreatyniny z poziomu wyjściowego 1,286 mg/dl do maksymalnego 1,288 mg/dl ( $p = 0,91$ ), natomiast w grupie przyjmującej placebo zwiększenie z poziomu 1,248 mg/dl do maksymalnego 1,265 mg/dl ( $p = 0,43$ ). Całkowity wzrost był porównywalny pomiędzy grupami (0,002 mg/dl vs 0,017 mg/dl;  $p = 0,56$ ) [46]. Protekcyjnego wpływu statyn nie obserwowano także wśród osób z przewlekłą chorobą nerek otrzymujących przed podaniem kontrastu atorwastatynę w dawce 80 mg, łącznie z nawodnieniem i NAC, w porównaniu z pacjentami, u których zastosowano nawodnienie wraz z NAC. Częstość występowania CIN w grupie badanej wynosiła 10%, a w grupie placebo 11% ( $p = 0,86$ ) [47].

Wytyczne ESC oraz Europejskiego Stowarzyszenia Kardiologicznego (ang. *European Association for Cardio-*

*Thoracic Surgery, EACTS*) określają zasady postępowania w profilaktyce CIN [48]. Zalecenia dotyczą osób z przewlekłą chorobą nerek poddawanych procedurom inwazyjnym przeprowadzanym na naczyniach wieńcowych. Wszyscy pacjenci z wyjściowo upośledzoną czynnością nerek powinni przed donaczyniowym podaniem kontrastu otrzymać optymalną farmakoterapię, w tym statyny, leki blokujące receptory  $\beta$ -adrenergiczne, inhibitory konwertazy angiotensyny lub antagonistów receptora angiotensyny II, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (IA). Ponadto chorzy z tej grupy powinni być nawadniani dożylnie izotonicznym roztworem NaCl w dawce 1 ml/kg m.c./godz. 12 godz. przed procedurą oraz 24 godz. po jej zakończeniu. W przypadku niewydolności serca w klasie NYHA III lub IV lub frakcji wyrzutowej lewej komory < 35% ilość podawanych płynów należy zredukować do 0,5 ml/kg m.c./godz. (IA). N-acetylocysteina może być podawana w dawce 600–1200 mg 24 godz. przed procedurą oraz 24 godz. po jej zakończeniu (IIb A). Można także rozważyć podanie 0,84-procentowego roztworu wodorowęglanu sodu. Przed zastosowaniem kontrastu należy podać bolus w ciągu godziny w dawce wyliczanej ze wzoru: masa ciała [kg]  $\times$  0,462 mEq, a przez 6 godz. po procedurze w dawce obliczanej wg wzoru: masa ciała [kg]  $\times$  0,154 mEq/godz. (IIb A). Ponadto rekomenduje się podawanie kontrastu izoosmolalnego i niskoosmolalnego w dawce < 350 ml lub < 4 ml/kg (IA). U chorych z ciężką niewydolnością nerek można 6 godz. przed podaniem środka kontrastowego wykonać hemofiltrację (IIa B).

## Podsumowanie

Nefropatia kontrastowa staje się coraz częstszym problemem klinicznym. Znajomość czynników ryzyka wystąpienia tego groźnego powikłania oraz procedury profilaktyczne mogą uchronić chorych poddawanych zabiegom diagnostycznym i terapeutycznym z podaniem kontrastu przed następstwami CIN. Mimo że zwiększone stężenie kreatyniny zwykle ulega normalizacji, rokowanie długoterminowe u tych pacjentów jest gorsze niż u chorych, u których nie wystąpiło CIN. Wystąpienie CIN wskazuje także na szczególnie niekorzystną kumulację licznych czynników ryzyka u danego pacjenta. W celu zapobiegania wystąpieniu przejściowego uszkodzenia nerek po podaniu kontrastu, należy po stratyfikacji ryzyka wystąpienia CIN odstawić w miarę możliwości wszystkie leki nefrotoksyczne oraz postępować zgodnie ze schematem zaproponowanym w aktualnych wytycznych dotyczących rewaskularyzacji wieńcowej [48]. Stanowisko ekspertów wobec nawadniania jest jednoznaczne – powinno być ono stosowane. Podawanie NAC oraz wodorowęglanu sodu nie jest dostatecznie udokumentowane, jednak z uwagi na niski koszt i bezpieczeństwo można rozważyć ich zastosowanie.

## Piśmiennictwo

- Lesiak M, Witkowski A, Maciejewski P. Kardiologia interwencyjna – jak leczylimy chorych w roku 2009. Raport Zarządu Sekcji
- Intwencji Sercowo-Naczyniowych Polskiego Towarzystwa Kardiologicznego. *Post Kardiol Interw* 2010; 6: 71-76.
- Alwall N, Erlanson P, Tornberg A. This clinical course of renal failure occurring after intravenous urography and/or retrograde pyelography; casuistics of 11 cases (including 7 deaths); on indications for and risks involved in the use of contrast media, including some remarks on the risk of aspiration biopsy of the kidney. *Acta Med Scand* 1955; 152: 63-173.
- Maeder M, Klein M, Fehr T i wsp. Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1763-1771.
- Mehta RL, Kellum JA, Shah SV i wsp. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11: 31.
- McCullough PA, Adam A, Becker CR i wsp. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 5-13.
- Małyszko J, Myśliwiec M. Nefropatia kontrastowa. W: Pasierski T, Myśliwiec M, Imiela J (red.). *Kardionefrologia*. Medical Tribune Polska, Warszawa 2006; 365-370.
- Klinger M, Penar J. Ostra niewydolność nerek po stosowaniu radiologicznych środków cieniujących. W: Ostra niewydolność nerek. Matuszkiewicz-Rowińska J (red.). Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2006; 214-221.
- Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Malyszko JS i wsp. Undiagnosed renal impairment in patients with and without diabetes with normal serum creatinine undergoing percutaneous coronary intervention. *Nephrology* 2006; 11: 549-554.
- Małyszko J, Bachorzewska-Gajewska H. Search for a new biomarkers of contrast-induced nephropathy – NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) could be a predictor of contrast-induced nephropathy in high-risk patients diabetes and chronic kidney disease? *Przegl Kardiol* 2009; 4: 133-137.
- Kowalska I, Prokop J, Bachorzewska-Gajewska H i wsp. Disturbances of glucose metabolism in men referred for coronary arteriography. Postload glycemia as predictor for coronary atherosclerosis. *Diabetes Care* 2001; 24: 897-901.
- Manske CL, Sprafka JM, Strony JT i wsp. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615-620.
- Stolker JM, McCullough PA, Rao S i wsp. Pre-procedural glucose levels and the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55: 1433-1440.
- Marenzi G, Assanelli E, Marana I i wsp. N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; 354: 2773-2782.
- Nowicki M, Masajtis A, Murlikiewicz K. Nefropatia indukowana kontrastem u chorych poddanych kardiologicznym zabiegom interwencyjnym. *Pol Przegl Kardiol* 2006; 8: 257-262.
- Jo SH, Youn TJ, Koo BK i wsp. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 924-930.
- Aspelin P, Aubry P, Fransson SG i wsp. Nephrotoxicity in high-risk patients study of iso osmolar and low-osmolar non-ionic contrast media study investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-499.
- Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E i wsp. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous

- coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393-1399.
18. Skelding KA, Best PJ, Bartholome BA i wsp. Validation of a predictive risk score for radiocontrast-induced nephropathy following percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 2007; 19: 229-233.
  19. Derkacz A, Poręba M, Poręba R i wsp. The influence of contrast medium used during coronary angiography procedure on nitrite/nitrate and endothelin-1 levels in blood of patients with arterial hypertension. *Arterial Hypertension* 2007; 11: 406-411.
  20. Levine GN, Kern MJ, Berger PB i wsp. American Heart Association Diagnostic and Interventional Catheterization Committee and Council on Clinical Cardiology. Management of patients undergoing percutaneous coronary revascularization. *Ann Intern Med* 2003; 139: 123-136.
  21. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G i wsp. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010; 123: 755-763.
  22. Rihal CS, Textor SC, Grill DE i wsp. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.
  23. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006; 100: 11-15.
  24. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL i wsp. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103: 368-375.
  25. Solomon R, Werner C, Mann D i wsp. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331: 1416-1420.
  26. Trivedi HS, Moore H, Nasr H i wsp. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003; 93: C29-C34.
  27. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW i wsp. PREPARED. Preparation for angiography in renal dysfunction: a randomized trial of inpatient vs. outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998; 114: 1570-1574.
  28. Wróbel W, Sinkiewicz W, Gordon M i wsp. Oral versus intravenous hydration and renal function in diabetic patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Kardiologia Pol* 2010; 68: 1015-1020.
  29. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ i wsp. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1,620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002; 162: 329-336.
  30. Caixeta A, Mehran R. Evidence-based management of patients undergoing PCI: contrast-induced acute kidney injury. *Catheter Cardiovasc Interv* 2010; 75: S15-S20.
  31. Bader BD, Berger ED, Heede MB i wsp. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62: 1-7.
  32. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C i wsp. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-184.
  33. Chen SL, Zhang J, Yei F i wsp. Clinical outcomes of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a prospective, multicenter, randomized study to analyze the effect of hydration and acetylcysteine. *Int J Cardiol* 2008; 126: 407-413.
  34. Baker CS, Wragg A, Kumar S i wsp. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 2114-2118.
  35. Durham JD, Caputo C, Dokko J i wsp. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-2207.
  36. Briguori C, Colombo A, Violante A i wsp. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206-211.
  37. Ferrario F, Barone MT, Landoni G i wsp. Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy – a randomized controlled study. *Nephrol Dial Transplant* 2009; 24: 3103-3107.
  38. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P i wsp. Metaanalysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008; 148: 284-294.
  39. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ i wsp. A meta-analysis of N acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007; 5: 32.
  40. ACT Trial Investigators. Rationale, design, and baseline characteristics of the Acetylcystein for Contrast-Induced nephropathy (ACT) Trial: a pragmatic randomized controlled trial to evaluate the efficacy of acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Trials* 2009; 10: 38.
  41. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV i wsp. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291: 2328-2334.
  42. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB i wsp. Sodium bicarbonate vs. sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: a randomized trial. *JAMA* 2008; 300: 1038-1046.
  43. Brar SS, Hiremath S, Dangas G i wsp. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009; 4: 1584-1592.
  44. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA i wsp. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 3: 747-758.
  45. Morikawa S, Sone T, Tsuboi H i wsp. Renal protective effects and the prevention of contrast-induced nephropathy by atrial natriuretic peptide. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 1040-1046.
  46. Jo SH, Koo BK, Park JS i wsp. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial—a randomized controlled study. *Am Heart J* 2008; 155: 491-498.
  47. Toso A, Maioli M, Leoncini M i wsp. Usefulness of atorvastatin (80 mg) in prevention of contrast-induced nephropathy in patients with chronic renal disease. *Am J Cardiol* 2010; 105: 288-292.
  48. Wijns W, Kolh P, Danchin N i wsp. Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J* 2010; 31: 2501-2055.