

Контраст-индуцированная нефропатия: пособие для интервенционного кардиолога

Шон М. Бэгшоу¹ (1), Брюс Ф. Каппетон (2)

1. Отделение интенсивной терапии, больница Остина, Гейдельберг, штат Виктория, Австралия

2. Отделение внутренних болезней, Университет Калгари, Калгари, провинция Альберта, Канада

Контраст-индуцированная нефропатия (КИН) является основной причиной ятрогенной острой почечной недостаточности. КИН, возникающая после инвазивных процедур, повышает риск почечной недостаточности, удлиняет сроки госпитализации и затраты на лечение, может вызвать продолжительное ухудшение функции почек и привести к летальному исходу. Обнаружено множество факторов риска КИН, к которым относят наличие хронической почечной недостаточности, сахарный диабет, стойкую сердечную недостаточность. Риск КИН повышен при критических состояниях и при введении большого объема рентгеноконтрастного вещества. Единого мнения о мерах профилактики КИН пока не выработано.

Данный обзор посвящен известным в настоящее время мерам предотвращения КИН.

В целом перед введением контрастного вещества следует обдумать ряд простых мероприятий, включая коррекцию лежащей в основе КИН гиповолемии, отменить препараты с нефротоксическим действием, устранить острые нарушения функции почек либо при невозможности отсрочить процедуру или провести альтернативное диагностическое исследование для получения изображения соответствующего органа. Кроме того, следует использовать минимальное количество рентгеноконтрастного вещества, в том числе воздержаться от вентрикулографии и по возможности проводить поэтапное вмешательство. Лишь некоторые меры предотвращения КИН доказали свою эффективность. Хорошо себя зарекомендовали гидратационная терапия до и после процедуры и применение неионных изоосмолярных рентгеноконтрастных веществ. Есть данные о том, что у пациентов с выраженными факторами риска КИН целесообразно применять N-ацетилцистеин в высоких дозах. В ряде клинических исследований получены обнадеживающие результаты о влиянии антагонистов аденозиновых рецепторов, таких как теофиллин, витамин С и статины. Однако необходимо проведение дальнейших исследований. В настоя-

щее время не получено достаточных доказательств в пользу стандартного применения гемодиализа или непрерывной гемофильтрации, предсердных натрийуретических пептидов, блокаторов кальциевых каналов или простагландинов. Имеющиеся данные не свидетельствуют о пользе мочегонной терапии, форсированного диуреза, низких доз допамина, фенолдопама, каптоприла или антагонистов эндотелиновых рецепторов.

Несмотря на расширение представлений об эпидемиологии, патофизиологии и естественном развитии КИН, лишь некоторые вмешательства снижают ее частоту, а после возникновения КИН все виды лечения оказываются неэффективными.

Введение

Острая почечная недостаточность (ОПН) часто встречается у стационарных больных и связана с повышенным риском летального исхода (1-4). Несмотря на достижения поддерживающей терапии, частота ОПН продолжает расти (4). В основе большинства таких эпизодов предположительно лежат ятрогенные факторы (1, 5). Контраст-индуцированная нефропатия является третьей по частоте причиной внутригоспитальных случаев ОПН, и, скорее всего, частота ее будет увеличиваться по мере расширения использования рентгеноконтрастных веществ при диагностике и вмешательствах (4-6). КИН приводит к увеличению сроков госпитализации, повышению смертности, увеличению расходов на медицинскую помощь и, потенциально, к долгосрочной почечной недостаточности (7-10). Кроме того, КИН или риск ее развития также могут привести к отсрочке или отмене важных диагностических или лечебных процедур.

Определение и диагностика

В литературе появляются многочисленные определения КИН. Тем не менее под КИН, как правило, понимают острое снижение функции почек после введения рентгеноконтрастного вещества при отсутствии других потенциальных причин, приводящих к почечной дисфункции. Диагностика КИН может показаться простой. Однако следует принимать во внимание другие важные причины острого снижения функции почек, включая атероземболию, почечную ишемию или влияние других веществ с нефротоксическим действием (11-13). В научных исследованиях и для лучшего обобщения результатов клинических исследований КИН обычно оп-

¹ Dr. Sean M Bagshaw
Department of Intensive Care
Austin Hospital
Studley Road, Heidelberg, Victoria 3084
Australia
Тел.: 61-3-9496 3801. Факс: 61-3-9496 3932
E-mail: sean.bagshaw@austin.org.au
Статья получена 10 марта 2006 г.
Принята в печать 23 марта 2006 г.

ределяют как повышение уровня сывороточного креатинина на $\geq 25\%$ или 44 мкмоль/л (0,5 мг/дл) по сравнению с исходным уровнем (5, 14). Такое изменение сывороточного креатинина соотносится как с ближайшими, так и с отдаленными исходами (7, 15, 16).

У пациентов при развитии КИН, как правило, наблюдается острое повышение уровня сывороточного креатинина в пределах от 24 до 48 часов после инъекции рентгеноконтрастного вещества. ОПН обычно не сопровождается олигурией и иногда связана с начальной низкой фракционной экскрецией натрия (17). При исследовании мочи можно обнаружить бурые зернистые цилиндры, эпителий почечных канальцев и легкую протеинурию (< 300 мг/сутки). Отклонения от нормы в анализе мочи или маркеры повреждения почечных канальцев встречаются и без значимого повышения уровня сывороточного креатинина (18-20). Подобным же образом отчетливое повышение уровня сывороточного креатинина не всегда сопровождается характерными анализами мочи (18). Уровень сывороточного креатинина достигает пика, как правило, в течение 3-5 дней и возвращается к исходному за 7-10 дней. Однако у некоторых пациентов функция почек не нормализуется, и развивается стойкое ее снижение (7, 15, 21, 22).

Патофизиология

По опубликованным данным экспериментальных исследований в основе патофизиологии КИН лежит непосредственное токсическое воздействие на клетки эпителия почечных канальцев в сочетании с ишемией вследствие нарушения почечной гемодинамики и сопутствующими атероземболическими поражениями сосудов почек. Хотя понимание патофизиологических механизмов КИН остается главным условием разработки стратегий профилактики, настоящий обзор посвящен преимущественно эпидемиологии, факторам риска, исходам и данным об эффективности основных вмешательств. Более подробные обзоры патофизиологии КИН опубликованы ранее (23-25).

Эпидемиология

Частота. Частота КИН сильно варьирует вследствие различий в исследуемых популяциях и определениях КИН. Оценка частоты КИН подвержена систематической ошибке отбора, поскольку большинство данных получено в клинических исследованиях или в популяциях госпитализированных пациентов. Это важно учитывать, поскольку диагностическая визуализация и ангиографические процедуры все чаще проводятся в амбулаторных условиях. По нашим данным, популяционные эпидемиологические исследования КИН не проводились. Однако КИН остается одной из важнейших, наиболее распространенных и прогнозируемых причин ОПН у госпитализированных пациентов (1, 2, 4). По результатам исследований в усло-

виях стационара частота КИН составляет 1-37% (1, 7, 8, 15, 16, 18, 22, 26-28). В проспективном исследовании 4622 пациентов специализированной больницы (Nash et al.) КИН стала третьей по частоте причиной ОПН, развившейся в стационаре приблизительно у 1% поступивших, а среди пациентов с КИН наибольшую долю (49%) составили те, кому проводилась катетеризация сердца (4). В двух крупных ретроспективных исследованиях у 3,3-3,5% пациентов после катетеризации сердца развивалась КИН, определяемая как повышение уровня сывороточного креатинина ≥ 44 мкмоль/л (15) или $\geq 50\%$ по сравнению с исходным уровнем (16).

В одном исследовании КИН развивалась только у 1,4% из 425 пациентов, получавших адекватную пероральную или внутривенную гидратационную терапию до выполнения чрескожных коронарных вмешательств (28). Однако при коррекции на предшествующую хроническую почечную недостаточность частота КИН резко увеличивается. В проспективном исследовании КИН (определяемая как повышение уровня сывороточного креатинина $\geq 25\%$ или необходимость ЗПТ (заместительной почечной терапии) в течение 48 часов после вмешательства) развивалась у 37% из 439 пациентов с имевшимся заболеванием почек (исходный уровень сывороточного креатинина ≥ 159 мкмоль/л) после катетеризации сердца в плановом порядке (7).

Факторы риска. Преходящее снижение функции почек после введения рентгеноконтрастного вещества отмечено практически у всех пациентов (29, 30). Однако клинически значимое снижение функции почек при нормальных исходных показателях встречается крайне редко (5, 14). Оно обычно связано с наличием ранее существовавших факторов риска (таблица 1). Rich et al. продемонстрировали, что у пациентов после катетеризации

Таблица 1. Факторы риска развития контраст-индуцированной нефропатии.

Доказанные факторы риска Наличие хронической почечной недостаточности Большая доза (объем) рентгеноконтрастного вещества Наличие сахарного диабета Возраст > 70 лет Острый инфаркт миокарда Сниженный эффективный артериальный объем Среднее артериальное давление < 100 мм рт. ст. Использование внутриаортальной баллонной контрпульсации Шок Застойная сердечная недостаточность Цирроз Нефротический синдром Повторное введение рентгеноконтрастного вещества в течение 48 часов	Предполагаемые факторы риска Атопия в анамнезе Гипертензия Множественная миелома Применение селективных или неселективных нестероидных противовоспалительных средств Применение ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента или блокаторов ангиотензиновых рецепторов Применение мочегонных средств Низкая фракция выброса ($< 50\%$) Нежелательные явления в ходе процедуры Сложные чрескожные коронарные вмешательства Внутриартериальная инъекция рентгеноконтрастного вещества
---	--

сердца частота КИН возрастает с 1,2 до 100% при увеличении количества факторов риска (31). Подобным образом из данных Rihal et al. следует, что при исходном уровне сывороточного креатинина <177 мкмоль/л наличие диабета увеличивало риск КИН, а при исходном уровне сывороточного креатинина ≥ 177 мкмоль/л риск КИН возрастал у всех пациентов (15).

Многомерный анализ данных нескольких эпидемиологических исследований показал, что независимыми факторами риска развития КИН являются наличие хронической почечной недостаточности (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) < 60 мл/мин/1,73 м²), сахарный диабет, количество введенного рентгеноконтрастного вещества, гипертензия или гипотензия, преклонный возраст, анемия, недавно перенесенный острый инфаркт миокарда, застойная сердечная недостаточность в анамнезе, применение внутриаортального баллонного контрпульсатора и шок (15, 21, 27, 31-39).

Есть сообщения о других факторах риска, в частности атопии, сопутствующем применении нефротоксичных препаратов (например, нестероидных противовоспалительных средств, ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента), фуросемида, а также о состояниях со сниженным эффективным объемом циркулирующей крови таких, как застойная сердечная недостаточность, цирроз печени, нефротический синдром, низкой фракции выброса ($<50\%$) и внутриартериальном введении рентгеноконтрастного вещества (7, 31, 35, 37, 40-45). Фактором риска предлагали считать множественную миелому, однако в настоящее время соответствующих данных в проспективных или рандомизированных исследованиях не получено. Опубликованы результаты ретроспективных исследований, в которых невозможно учесть различия в снижении объема, гиперкальциемии, выраженности протеинурии, инфекции или применении потенциально нефротоксичных антибиотиков (46, 47). В целом результаты нескольких исследований свидетельствуют о том, что важнейшими факторами риска развития КИН являются хроническая почечная недостаточность и сахарный диабет (15, 21, 27, 30-32, 38, 39, 48).

Mehran et al. разработали и утвердили в качестве стандарта простую схему балльной стратификации риска КИН, определяемой как повышение $\geq 25\%$, или ≥ 44 мкмоль/л, уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным уровнем, и необходимость проведения ЗПТ в стационаре пациентам, перенесшим катетеризацию сердца или чрескожное коронарное вмешательство (таблица 2) (39). Эта балльная оценка основана на клинических данных, которые, как правило, имеются в распоряжении врачей и которые легко использовать на месте как клиницистам, так и самим пациентам.

Заместительная почечная терапия, потребовавшаяся для коррекции функции почек, и смертность. Контраст-индуцированная нефропатия,

Таблица 2. Прогноз риска развития контраст-индуцированной нефропатии у пациентов, направленных на катетеризацию сердца или чрескожное коронарное вмешательство (заимствовано из источника (39), с изменениями)

Фактор риска	Интегральный показатель
Гипотензия	5
Использование внутриаортальной баллонной контрпульсации (БАБК)	5
Застойная сердечная недостаточность	5
Возраст ≥ 75 лет	4
Анемия	3
Сахарный диабет	3
Объем рентгеноконтрастного вещества	1 на 100 мл
Уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л или СКФ < 60 мл/мин/1,73 м ² :	4 или
40-60 мл/мин/1,73 м ²	2
20-40 мл/мин/1,73 м ²	4
< 20 мл/мин/1,73 м ²	6

Показатель риска	Риск КИН (%)	Риск внутригоспитальной ЗПТ%
≤ 5	7,5	0,04
6-10	14,0	0,12
11-15	25,1	1,1
≥ 16	57,3	12,6

Сокращения: БАБК — внутриаортальная баллонная контрпульсация; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; КИН — контраст-индуцированная нефропатия; ЗПТ = заместительная почечная терапия.

Определения: гипотензия — систолическое артериальное давление < 80 мм рт. ст., по крайней мере, в течение 1 часа, требующее инотропной поддержки либо применения БАБК в течение 24 часов после процедуры; застойная сердечная недостаточность — класс III/IV или отек легких в анамнезе; анемия — исходный гематокрит $< 39\%$ для мужчин и $< 36\%$ для женщин.

требующая ЗПТ, возникает нечасто, приблизительно у 0,4-1,1% пациентов. Тем не менее есть сообщения и о большей ее частоте, что зависит от изучаемой популяции (4, 7, 8, 18, 27, 49).

В исследовании McCullough et al. отмечено, что из 1826 пациентов, направленных на катетеризацию сердца, у 14,5% развилось клинически значимое снижение функции почек, связанное с воздействием рентгеноконтрастного вещества, причем в 0,5% случаев потребовалась ЗПТ из-за ухудшения функции почек (27). Независимые факторы риска необходимости ЗПТ — это снижение исходного клиренса креатинина (КК), сахарный диабет и повышенная доза рентгеноконтрастного вещества. Следует отметить, что срочная ЗПТ не потребовалась ни одному из пациентов, получивших < 100 мл рентгеноконтрастного вещества или с исходным КК ≥ 47 мл/мин.

В проспективном исследовании пациентов с сахарным диабетом и хронической почечной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени (средний исходный уровень креатинина 522 мкмоль/л), направленных на катетеризацию сердца, КИН развилась в 50% случаев, при этом 15% пациентов в течение 14 дней от момента вмешательства, в конечном счете, потребовалась ЗПТ (37). Подобным образом, в когорте из 439 пациентов с хронической почечной недостаточностью (уровень сывороточного креатинина

≥159 мкмоль/л), направленных на катетеризацию сердца, Gruberg et al. отметили развитие КИН в 19% случаев. При этом 7% всех пациентов нуждались в срочной ЗПТ, а 4 пациента не могли обходиться без ЗПТ к моменту выписки из стационара (7).

Развитие КИН, требующей ЗПТ, было связано с такими независимыми факторами, как преклонный возраст, гипертензия, сахарный диабет, операция коронарного шунтирования в анамнезе, хроническая почечная недостаточность и снижение фракции выброса левого желудочка (49). Кроме того, необходимость ЗПТ вела к увеличению частоты осложнений и расходования ресурсов здравоохранения, возрастала частота возникающего после вмешательства инфаркта миокарда, сосудистых осложнений, кровотечений, удлинялись сроки госпитализации (49).

В целом исходы КИН чаще всего оценивали у пациентов, направленных на катетеризацию сердца. В этой популяции КИН связана со снижением краткосрочной и долгосрочной выживаемости. По данным нескольких эпидемиологических исследований внутригоспитальная летальность и смертность в течение 1 года составили 15-34% и 35-36% соответственно (7, 8, 15, 38). В одном исследовании отдаленная смертность пациентов с КИН, после выписки из больницы, составила 9,8%, 12,1% и 44,6% через 6 мес, 1 год и 5 лет соответственно (15). У тех, кому потребовалось начать ЗПТ, прогноз был хуже, а смертность значительно выше (12-39% госпитальная, 45-55% в течение года и 81% — в течение 2 лет) (7, 8, 15, 27, 49, 50).

Меры профилактики КИН

КИН можно предотвратить, поскольку введение рентгеноконтрастного вещества часто является плановой процедурой. Были предприняты значительные усилия по предотвращению или уменьшению риска данного осложнения. Однако, о клини-

ческой значимости изученных вмешательств часто трудно судить из-за противоречивых результатов, неадекватной мощности исследований, несогласованности в определении первичных исходов (51, 52). Далее дана критическая оценка опубликованных данных по защите почек и профилактике КИН (таблица 3).

Вмешательства, с подтвержденной эффективностью

Гидратационная терапия. У пациентов с хронической почечной недостаточностью изолированное внутривенное введение жидкостей не позволяет полностью устранить КИН. Однако внутривенное введение жидкостей давно считается средством уменьшения вероятности КИН у пациентов с факторами риска (26, 53-55). Кос-

Таблица 3. Сводные данные клинических исследований по профилактике контраст-индуцированной нефропатии

Положительный эффект
Гидратационная терапия и/или восполнение объема
Изоосмолярные неионные рентгеноконтрастные вещества
Противоречивые или неясные результаты
N-ацетилцистеин
Аскорбиновая кислота (витамин С)
Статины
Антагонисты аденозиновых рецепторов
Профилактическая ЗПТ
Простагландины
Блокаторы кальциевых каналов
Отсутствие эффекта или возможный вред
Форсированный диурез
Допамин в низких дозах
Фенолдопам
Предсердный натрийуретический пептид
Антагонисты эндотелиновых рецепторов
Каптоприл

Сокращения: ЗПТ — заместительная почечная терапия.

венные данные в пользу профилактической роли гидратационной терапии при КИН получены в рандомизированных исследованиях по сравнению гидратационной терапии (контрольная группа) с комбинацией гидратации и других вмеша-

Таблица 4. Сводные данные клинических исследований, посвященных применению гидратационной терапии для профилактики контраст-индуцированной нефропатии

Исследование	Дизайн	К-во б-ных	Исходн. функция почек	Протокол гидратационной терапии	Частота КИН	Заключение
Eisenberg (54)	Проспективное когортное	537	н/д	Неспецифическая гидратационная терапия	КИН не отмечена	Снижение риска при гидратационной терапии
Taylor(56)	РКИ	36	КС >124 мкмоль/л	П/о + в/в против в/в	КИН не отмечена	П/о и в/в терапия эквивалентны
Trivedi (57)	РКИ	53	КС >106 мкмоль/л	П/о против в/в	П/о 34,6% против в/в 3,7%	Превосходство в/в терапии
Mueller (59)	РКИ	1383	СКФ <84 мл/мин	0,9% против 0,45% раствора натрия хлорида	0,7% при 0,9% растворе 2,0% при 0,45% растворе	Превосходство 0,9% раствора натрия хлорида
Bader (58)	РКИ	63	СКФ <107 мл/мин	П/о против в/в против п/о + в/в	28% при в/в против 48% при п/о против 55% при п/о + в/в	В/в превосходит п/о+в/в либо только п/о
Merten (60)	РКИ	119	КС >97 мкмоль/л	NaHCO ₃ против 0,9% раствора натрия хлорида	1,7% при NaHCO ₃ против 13,6% при 0,9% растворе натрия хлорида	Превосходство NaHCO ₃

Сокращения: н/д — нет данных; КС — креатинин сыворотки; КИН — контраст-индуцированная нефропатия; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; CAP — снижение абсолютного риска; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; NaHCO₃ — натрия бикарбонат; п/о — пероральное

тельств, таких, как форсированный диурез. Однако в отсутствие контрольной группы, не получавшей гидратационную терапию, ошибочно приписывать положительный эффект воздействию одной только гидратационной терапии (10, 26, 45, 55). Тем не менее различные протоколы перипроцедурной гидратационной терапии изучались в нескольких клинических исследованиях (таблица 4).

В исследовании, посвященном уменьшению частоты случаев госпитализации на ночь при амбулаторных процедурах катетеризации сердца, сравнили агрессивную пероральную гидратационную терапию со стандартной внутривенной гидратационной терапией у 36 пациентов с хронической почечной недостаточностью (исходный уровень сывороточного креатинина ≥ 124 мкмоль/л), направленных на катетеризацию сердца в плановом порядке (56). Исследователи не обнаружили достоверных различий в частоте КИН или максимальном изменении уровня сывороточного креатинина через 48 часов. В отличие от этого по данным проспективного рандомизированного исследования внутривенная изотоническая гидратационная терапия была более эффективной в отношении снижения частоты КИН, чем неограниченное пероральное потребление жидкости (3,7% против 34,6%; $p=0,005$), у 53 пациентов, прошедших катетеризацию сердца в плановом порядке (57). Bader et al. также сделали вывод о том, что внутривенная гидратационная терапия превосходит пероральную гидратационную терапию у пациентов с нормальной исходной функцией почек (58). Расхождения между этими исследованиями могут быть обусловлены фундаментальными различиями в методологии, в частности в протоколах гидратационной терапии. В исследовании Taylor et al. пациентам из группы пероральной гидратационной терапии было предписано выпить 1000 мл воды за 10 часов до катетеризации сердца, затем, перед введением рентгеноконтрастного вещества, им внутривенно вводили 0,45% раствор натрия хлорида со скоростью 300 мл/ч в течение 6 часов. Таким образом, пациенты из группы пероральной гидратационной терапии получили в среднем на 1000 мл больше жидкости, в то время как пациентам из группы пероральной гидратационной терапии в исследовании Trivedi et al. просто разрешили неограниченно потреблять жидкость без каких-либо требований к минимальному ее объему.

В недавно проведенном проспективном рандомизированном контролируемом открытом исследовании пациентов, направленных на катетеризацию сердца, сравнивали профилактическое действие в отношении КИН изотонической гидратационной терапии (0,9% раствор натрия хлорида) с гипотонической гидратационной терапией (0,45% раствор натрия хлорида) (59). Хотя пациенты, в основном, не страдали диабетом и исходная функция почек у них была близка к нормальной (средний исходный уровень КК=84 мл/мин), гидратационная терапия

изотоническим раствором натрия хлорида была связана со снижением абсолютного риска развития КИН на 1,3% ($p=0,04$). При анализе по подгруппам гидратационная терапия изотоническим раствором натрия хлорида оказалась особенно эффективной у пациентов с сахарным диабетом и тех, кому ввели ≥ 250 мл рентгеноконтрастного вещества.

В последнее время высказано предположение о том, что бикарбонат натрия снижает частоту КИН, выступая в качестве буфера свободных радикалов, образующихся в почечных канальцах после введения гиперосмолярного рентгеноконтрастного вещества. По данным Merten et al., в рандомизированном одноцентровом исследовании со 119 участниками, прошедшими плановую диагностическую процедуру, отмечено снижение абсолютного риска КИН, определяемой как повышение уровня сывороточного креатинина на 25%, на 11,9% через 48 часов при гидратационной терапии бикарбонатом натрия (154 мэкв/л натрия) по сравнению с физиологическим раствором (154 мэкв/л натрия) 1,7% против 13,6% ($p=0,02$) (60). Несмотря на то что это небольшое одноцентровое исследование завершено досрочно и отдаленные результаты 18 пациентов потеряны из вида, результаты такого простого вмешательства обнадеживают.

Согласно литературным данным не следует допускать уменьшения объема циркулирующей крови у пациентов при запланированной процедуре с применением рентгеноконтрастного вещества. Кроме того, есть основания полагать, что активная перипроцедурная гидратационная терапия у пациентов, способных переносить нагрузку объемом с применением изотонического раствора натрия хлорида либо изотонического раствора бикарбоната натрия, способствует предотвращению КИН.

Тип рентгеноконтрастного вещества.— Существуют разногласия в отношении того, может ли применение рентгеноконтрастных веществ определенного типа (например, ионные либо неионные, с высокой, низкой либо изоосмолярностью), уменьшить частоту КИН. У пациентов с нормальной функцией почек применение неионного контраста не дает значимых преимуществ по сравнению с ионным (61, 62). Однако в рандомизированном двойном слепом многоцентровом исследовании с 1196 участниками продемонстрировано превосходство неионного (йогексол) по сравнению с ионным рентгеноконтрастным веществом у лиц с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом (21). Мета-анализ всех рандомизированных исследований, выполненных до 1991 г. и посвященных сравнению рентгеноконтрастных веществ с высокой и низкой осмолярностью, показал снижение частоты КИН при использовании низкоосмолярного контраста у пациентов с хронической почечной недостаточностью (61). В недавно проведенном многоцентровом рандомизированном двойном слепом исследовании сравнили воз-

действие изоосмолярного неионного (йодиксанол) и низкоосмолярного неионного (йогексол) рентгеноконтрастного вещества у 129 пациентов с высоким риском (с хронической почечной недостаточностью и сахарным диабетом), направленных на катетеризацию сердца или аортофemorальную ангиографию (63). Первичным исходом было пиковое изменение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным уровнем в течение 72 часов после введения рентгеноконтрастного вещества. Использование изоосмолярного контраста (йодиксанол) вызвало менее значимое повышение уровня сывороточного креатинина, чем при использовании низкоосмолярного рентгеноконтрастного вещества (йогексол), что соответствовало снижению абсолютного риска КИН на 23% (3% против 26%, $p=0,002$). Согласно накопленным к настоящему времени данным предпочтительно использовать неионное изоосмолярное (например, йодиксанол) рентгеноконтрастное вещество у пациентов с риском развития КИН и постараться ввести минимальный общий объем контраста, необходимый для безопасного и адекватного проведения процедуры.

Вмешательства, польза от которых окончательно не доказана

Антиоксиданты. N-ацетилцистеин (N-АЦЦ) представляет собой антиоксидант с тиоловой группой и применяется при различных клинических состояниях, чаще всего для профилактики фульминантной формы печеночной недостаточности при интоксикации ацетаминофеном (64). Действие N-АЦЦ предположительно опосредовано с его свойствами связывания свободных радикалов и способностью стимулировать синтез окиси азота, мощного вазодилататора, в ответ на ишемическое или иное токсическое поражение почек (65-67). В небольшом рандомизированном контролируемом исследовании с участием 83 пациентов со стабильной хронической почечной недостаточностью (средний исходный уровень креатинина 221 мкмоль/л), направленных для выполнения компьютерной томографии в плановом порядке с применением внутривенного рентгеноконтрастного вещества (все пациенты получили по 75 мл контраста), Terel et al. впервые продемонстрировали, что комбинация N-АЦЦ плюс гидратационная терапия по сравнению с проведением изолированной гидратационной терапии позволила снизить частоту КИН (2% против 21%; $P=0,01$) (68). Впоследствии опубликовано множество исследований об эффективности N-АЦЦ как средства профилактики КИН, результаты которых вариабельны и довольно противоречивы (69-90).

Представляется интересным фактом, что в двух исследованиях, показавших эффективность N-АЦЦ, у испытуемых, рандомизированных в группу плацебо, не отмечено значимое повышение уровня сывороточного креатинина, которое можно бы-

ло ожидать у лиц с риском КИН после введения рентгеноконтрастного веществам (68, 77). Напротив, у испытуемых, которым назначили N-АЦЦ, в среднем наблюдалось снижение уровня сывороточного креатинина и улучшение клиренса креатинина после воздействия рентгеноконтрастного вещества. Улучшение функции почек на фоне применения N-АЦЦ осталось необъясненным (91). Kay et al. предполагают, что на улучшение почечной гемодинамики, в определенной степени, повлияло сосудорасширяющее действие N-АЦЦ, что частично объясняет снижение уровня сывороточного креатинина и повышение клиренса креатинина у получающих N-АЦЦ пациентов (77). Высказывались гипотезы о том, что N-АЦЦ искажает результаты исследований сывороточного креатинина, повышает клиренс креатинина в почечных канальцах или снижает эндогенное образование креатинина (52, 92). При расчете клиренса креатинина на основе формулы, учитывающей уровень сывороточного креатинина или результаты анализа 24-часовой пробы мочи на сывороточный креатинин, можно преувеличить улучшение функции почек, если верна хотя бы одна из перечисленных выше гипотез. К сожалению, нет исследований в которых оценивалось бы влияние N-АЦЦ на более прямые методы измерения клубочковой фильтрации, такие как клиренс йоталамата, инулина или цистатина С.

Попыткам прояснить, реальна ли эффективность N-АЦЦ как средства профилактики КИН посвящены многочисленные систематические обзоры (93-100). В некоторых мета-аналитических исследованиях, авторы которых делают вывод о снижении общего риска при использовании N-АЦЦ, недостаточно учтены неоднородность исследований и возможность систематической ошибки (93, 94, 99.). В одном из последних мета-анализов, охвативших большее количество рандомизированных контролируемых исследований, сделан вывод о том, что N-АЦЦ может оказывать защитное действие — объединенный относительный риск КИН составил 0,65 (95% доверительный интервал от 0,43 до 1,0; $p=0,05$) (98). Однако выраженная разнородность результатов исследований осталась необъясненной (98, 100, 101). Обновленные сводные данные опубликованных рандомизированных контролируемых исследований N-АЦЦ, в которых участвовало более 2500 пациентов, направленных на катетеризацию сердца, представлены на рисунке 1.

Одна из гипотез, вытекающая из имеющихся публикаций о N-АЦЦ, состоит в том, что эффект защиты почек может зависеть от общей дозы N-АЦЦ, способах его введения и исходной функции почек (70, 72, 74, 87, 89). В целом в клинических исследованиях с высокими общими дозами N-АЦЦ (>4000 мг) было отмечено значимое уменьшение частоты КИН (72, 74, 80, 87, 89). В исследовании быстрого протокола предотвращения контраст-индуцированной почечной дисфункции

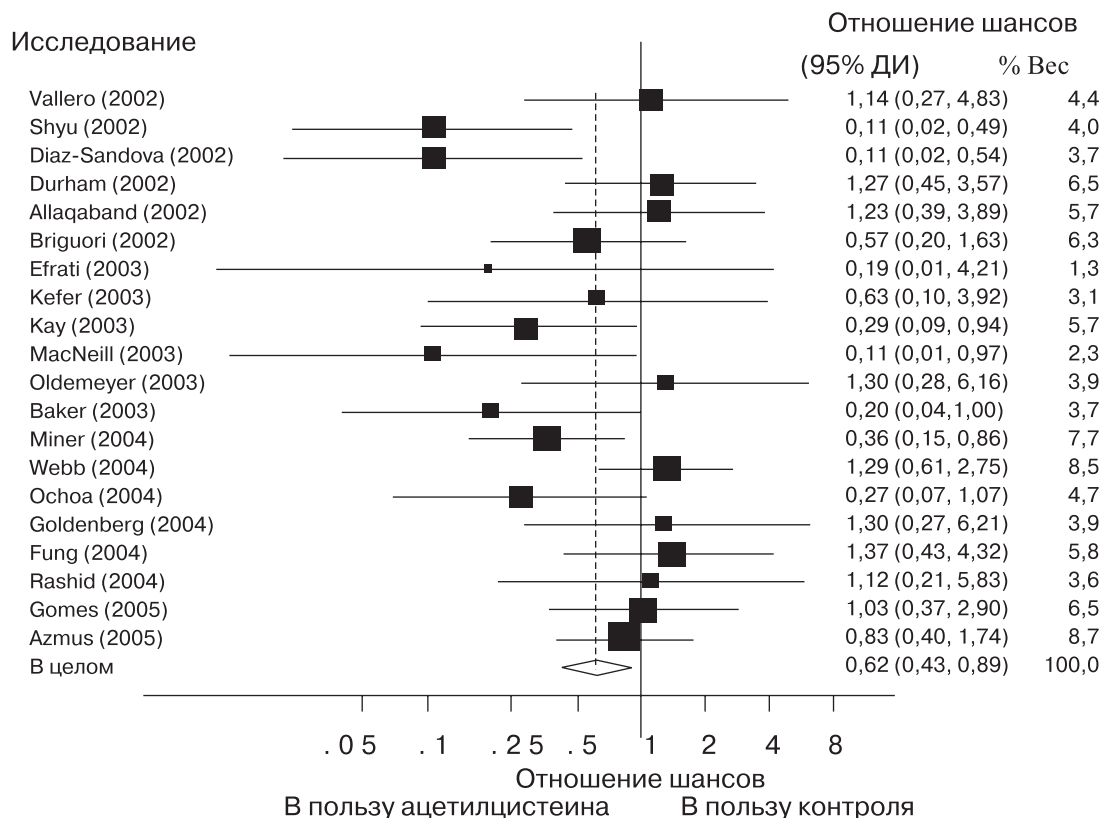


Рис. 1. Диаграмма соотношений шансов развития контраст-индуцированной нефропатии по данным 20 рандомизированных клинических исследований с применением N-ацетилцистеина у пациентов, которым выполнена катетеризация сердца [Тест на гетерогенность (Q) =32,2, p=0,03; I² = 41,0%].

(Rapid Protocol for the Prevention of Contrast-induced Renal Dysfunction, RAPPID) сравнивали эффективность высоких доз N-АЦЦ внутривенно (150 мг/кг в 500 мл 0,9% натрия хлорида в течение 30 мин до вмешательства и 50 мг/кг в 500 мл 0,9% натрия хлорида после процедуры) и изолированной гидратационной терапии у 80 пациентов с хронической почечной недостаточностью (средний исходный уровень сывороточного креатинина 160 мкмоль/л), направленных на катетеризацию сердца (70). Пациенты обеих групп получили аналогичные объемы неионного изоосмолярного (йодиксанол) рентгеноконтрастного вещества. Исходя из средней массы тела пациентов 80 кг кумулятивная доза N-АЦЦ, введенного при данном исследовании, составила приблизительно 16 000 мг. Это значительно больше, чем дозировки N-АЦЦ, применявшиеся до настоящего времени в любом другом исследовании. Высокая дозировка привела к достоверному снижению частоты КИН по сравнению с изолированной гидратационной терапией (5% против 21%; p=0,05). Аналогичным образом в рандомизированном исследовании 224 пациентов с хронической почечной недостаточностью, направленных на катетеризацию сердца, Briguori et al. продемонстрировали снижение частоты КИН при использовании протокола с двойной дозой N-АЦЦ (1200 мг перорально два раза в день) по сравнению со стандартным режимом приема N-АЦЦ (600 мг перорально два раза в день) (3,5% против 11%; p=0,04) (72). В данном ис-

следовании вмешательства выполнялись в плановом порядке, с возможностью адекватной гидратационной терапии, и все пациенты получили неионное низкоосмолярное рентгеноконтрастное вещество. Далее те же исследователи сравнили низкоосмолярное (йобитридол) и изоосмолярное (йодиксанол) рентгеноконтрастные вещества у 225 пациентов с хронической почечной недостаточностью (исходный уровень сывороточного креатинина ≥ 133 мкмоль/л), которым проводили профилактику двойной дозой N-АЦЦ (1200 мг перорально два раза в день) (102). Достоверных различий в частоте КИН при применении низкоосмолярного и изоосмолярного рентгеноконтрастного вещества отмечено не было (2,7% против 3,5%; p=0,6). Наконец, хотя применение N-АЦЦ связано со снижением частоты КИН, в настоящее время не получено данных об улучшении краткосрочных или отдаленных исходов при его применении (87).

Результаты исследований обнадеживают, несмотря на вариабельность и трудности однозначной интерпретации. Их следует рассматривать как многообещающее подтверждение положительного эффекта, и считать целесообразным использование N-АЦЦ в качестве стандарта благодаря относительной простоте, низкой стоимости и благоприятному профилю безопасности препарата. В идеале, следует провести хорошо спланированное многоцентровое исследование, с имеющими клинический смысл конечными точками, а не с промежуточными, основанными только на изменении

уровня сывороточного креатинина (51, 52, 103).

Благодаря своему антиоксидантному действию аскорбиновая кислота также была изучена как средство профилактики КИН. В недавно проведенном рандомизированном исследовании, в котором принял участие 231 пациент с хронической почечной недостаточностью легкой степени (средний исходный уровень сывороточного креатинина 106 мкмоль/л), направленный на катетеризацию сердца, отмечено снижение частоты КИН у тех, кто получал аскорбиновую кислоту (5 г) до и после процедуры по сравнению с плацебо. Частота КИН составила 9% в группе аскорбиновой кислоты и 20% ($p=0,02$) в группе, рандомизированной на получение плацебо (104). Результаты обнадеживают, но для их подтверждения требуются дополнительные исследования. Кроме того, при высоких дозах аскорбиновой кислоты существует риск перенасыщения раствора оксалатами (105).

Haessler et al. отметили наличие молекул кислорода повышенной активности при воздействии перекиси водорода на культуру человеческих клеток проксимальных почечных канальцев в условиях *in vitro*, что ослаблялось при сопутствующем введении антиоксиданта 2-меркаптоэтансульфоната натрия (МЕСНА) (106). Те же авторы впоследствии изучили действие этого антиоксиданта у 12 пациентов со стабильной хронической почечной недостаточностью (средний исходный уровень сывороточного креатинина 296 мкмоль/л) до выполнения катетеризации сердца путем внутри-

венного введения 800 мг МЕСНА на фоне гидратационной терапии физиологическим раствором. В результате продемонстрировано ослабление реактивной перекисидации и отсутствие достоверных различий в параметрах изменения уровня сывороточного креатинина через 48 часов (106).

Экспериментальные исследования показали, что лечение ингибиторами гидроксиметилглутарил-коэнзим-А-редуктазы (статины), возможно за счет плейотропного воздействия на сосуды, способно ослаблять проявления активности кислородных радикалов, возникающих под воздействием рентгеноконтрастного вещества (107). Недавно высказано предположение о том, что терапия статинами оказывает защитное действие в отношении КИН у пациентов, проходящих катетеризацию сердца (108, 109). В крупном регистре процедур катетеризации сердца Khanal et al. отметили, что проводимая перед вмешательством терапия статинами снижает не только частоту КИН (4,4% против 5,9%, $p<0,001$), но также и частоту ЗПТ, потребовавшейся в связи с ухудшением функции почек (0,32% против 0,49%; $p=0,03$) (109). Однако ряд методологических погрешностей этого исследования заставляет ограничиться констатацией минимальных клинических различий, не позволяя делать вывод о пользе статиновой терапии. В частности, пациенты, распределенные в группы статиновой и не-статиновой терапии, существенно различались по исходным характеристикам, были учтены не все важные мешающие факторы, способные повлиять

Таблица 5. Сводные данные клинических исследований, посвященных применению антагонистов аденозиновых рецепторов для профилактики контраст-индуцированной нефропатии.

Автор	Дизайн исследования	N	Исходная функция почек	Протокол применения антагонистов аденозиновых рецепторов	Частота КИН	Заклучение
Gandhi (116)	Н/д	21	Н/д	Т по 125 мг п/о два раза в день за 24 ч до и в течение 48 ч после процедуры	15% при Т против 13% в контроле	Без эффекта
Erley (117)	РДСПКИ	39	СКФ 75-78 мл/мин	Т по 5 мг/кг в/в за 45 мин до процедуры	Стабильная СКФ при Т	Превосходство Т
Katholi (29)	РКИ	93	СКФ 79-82 мл/мин	Т по 2,88 мг/кг п/о каждые 12 часов x 4 дозы, начиная за 1 ч до процедуры	СКФ снижалась меньше при Т и не-ионном контрасте	Превосходство Т
Kolonko (122)	РДСПКИ	58	СКФ 106-108 мл/мин	Т по 165 мг в/в за 30 мин до процедуры	Стабильная СКФ при Т	Превосходство Т
Abizaid (10)	РКИ	40	КС 168-203 мкмоль/л	Т по 4 мг/кг болюсно, затем по 0,4 мг/кг/ч в виде вливания	35% при Т против 30% при Пл	Без эффекта
Erley (118)	РДСПКИ	80	КС 150-168 мкмоль/л	Т по 270 мг п/о каждое утро, 540 мг п/о каждый вечер в течение 24 ч до и в течение 72 ч после процедуры	5,7% при Т против 3,4% при Пл	Без эффекта
Karoor (119)	РКИ	70	КС 102-106 мкмоль/л	Т по 200 мг п/о два раза в день в течение 24 ч до и в течение 48 ч после процедуры	3% при Т против 31% в контроле	Превосходство Т, применение высокоосмолярного рентгеноконтрастного вещества
Huber (42)	РДСПКИ	100	КС 170-183 мкмоль/л	Т по 200 мг в/в за 30 мин до процедуры	4% при Т против 20% при Пл	Превосходство Т

Сокращения: N — количество участников; Н/д — не отмечено или нет данных; РДСПКИ — рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; Т — теofilлин либо аминофиллин; Пл — плацебо; СКФ — скорость клубочковой фильтрации; КС — креатинин сыворотки, п/о — пероральный путь введения; в/в — внутривенный путь введения

на повышение уровня сывороточного креатинина. Кроме того, есть подозрение на пристрастное изменение балльных оценок в регрессионной модели, если принять во внимание низкую частоту событий (110). Хотя полученные результаты обнадеживают, для их подтверждения необходимы дальнейшие подтверждающие исследования.

Антагонисты аденозиновых рецепторов. Эндогенный аденозин, при повышенном его количестве, может участвовать в патофизиологическом механизме и способствовать острому снижению функции почек после воздействия рентгеноконтрастного вещества (111, 112). Было показано, что выведение аденозина с мочой увеличивается после внутрисосудистого введения рентгеноконтрастного вещества (113). В экспериментальных моделях антагонисты аденозиновых рецепторов ослабляют сосудосуживающее действие рентгеноконтрастного вещества и предохраняют почечный кровоток (ПК) и перфузионное давление при клубочковой фильтрации (114, 115). В небольших клинических исследованиях пациентов с хронической почечной недостаточностью отмечено, что профилактическое применение теофиллина, антагониста аденозиновых рецепторов, может предотвратить или ослабить ожидаемое снижение функции почек, но, к сожалению, результаты разных исследований не согласуются между собой (10, 29, 42, 116-122) (таблица 5). В двух таких исследованиях применяли высокоосмолярное ионное рентгеноконтрастное вещество и наблюдали лишь пограничное снижение функции почек (29, 117, 122). Еще в одном небольшом когортном исследовании не отмечено профилактическое действие в отношении КИН аминофиллина при внутривенном введении пациентам, направленным на ангиографию (121). Аналогично Erley et al. не обнаружили значимого предохранения функции почек в рандомизированном контролируемом исследовании 80 пациентов с хронической почечной недостаточностью (средний исходный уровень сывороточного креатинина 150 мкмоль/л) при сравнении профилактического назначения теофиллина в сочетании с гидратационной терапией, с одной стороны, и изолированной гидратационной терапии — с другой (123). Эти результаты согласуются с данными другого исследования, в котором профилактическое назначение аминофиллина не привело к уменьшению частоты КИН по сравнению с изолированной гидратационной терапией (10). Напротив, Karoor et al. отмечают снижение риска развития КИН после введения высокоосмолярного ионного рентгеноконтрастного вещества при профилактическом применении теофиллина у 70 пациентов с диабетом (средний исходный уровень сывороточного креатинина 102 мкмоль/л), направленных на катетеризацию сердца (119). Huber et al. опубликовали результаты рандомизированного контролируемого исследования профилактического применения теофиллина внутривенно у 100 па-

циентов (средний исходный уровень сывороточного креатинина 115 мкмоль/л), получивших не менее 100 мл низкоосмолярного рентгеноконтрастного вещества (42). Первичной конечной точкой было повышение уровня сывороточного креатинина >44 мкмоль/л. Назначение теофиллина позволило снизить риск КИН по сравнению с плацебо (4% против 16%;, $p=0,05$). Результаты представляются многообещающими, хотя достоверность исследования ограничена тем, что участники исследования, распределенные на две группы, различаются по исходным характеристикам, а первичный исход незначим с клинической точки зрения.

Авторы двух недавно опубликованных систематических обзоров, независимо друг от друга сделали вывод о том, что антагонисты аденозиновых рецепторов могут снижать частоту КИН (124, 125). При оценке шансов развития КИН при назначении теофиллина отмечена тенденция к значимости на уровне 0,40 (95%, доверительный интервал от 0,2 до 1,2, $p=0,09$) (рис. 2) (125). В целом полученные результаты обнадеживают, и антагонисты аденозиновых рецепторов могут сыграть роль в профилактике КИН. Однако пограничная значимость и вариабельность результатов исследований диктуют необходимость проведения крупного, хорошо спланированного исследования (124, 125).

Профилактическая заместительная почечная терапия. Гемодиализ позволяет эффективно удалять введенное рентгеноконтрастное вещество из кровотока (126-131). Обоснованием профилактической ЗПТ для пациентов с высоким риском после ангиографии послужило предположение о том, что при удалении рентгеноконтрастного вещества из кровотока его нефротоксическое действие удастся ослабить (таблица 6). В исследовании Lehnert et al. участвовало 30 пациентов с хронической почечной недостаточностью (средний исходный уровень сывороточного креатинина 212 мкмоль/л), которые были рандомизированы в две группы: получавшие 3-часовую ЗПТ и не получавшие ЗПТ сразу после введения рентгеноконтрастного вещества. Достоверных различий между этими группами в частоте КИН не отмечено (131). Аналогичные исследования применения ЗПТ для удаления рентгеноконтрастного вещества не продемонстрировали значимого снижения частоты КИН (127-130, 132, 133). Кроме того, недавно полученные данные показывают, что профилактическая ЗПТ может быть связана с повышенным риском осложнений (134). Ишемические и токсические поражения при воздействии рентгеноконтрастного вещества зачастую развиваются практически мгновенно. Таким образом, попытки удалить контраст после его внутривенного введения не показаны и не приносят явной пользы при отсутствии осложнений, связанных с ОПН (135).

Недавнее рандомизированное исследование было посвящено сравнению непрерывной вено-венозной гемофильтрации (НВВГФ) (равновесный

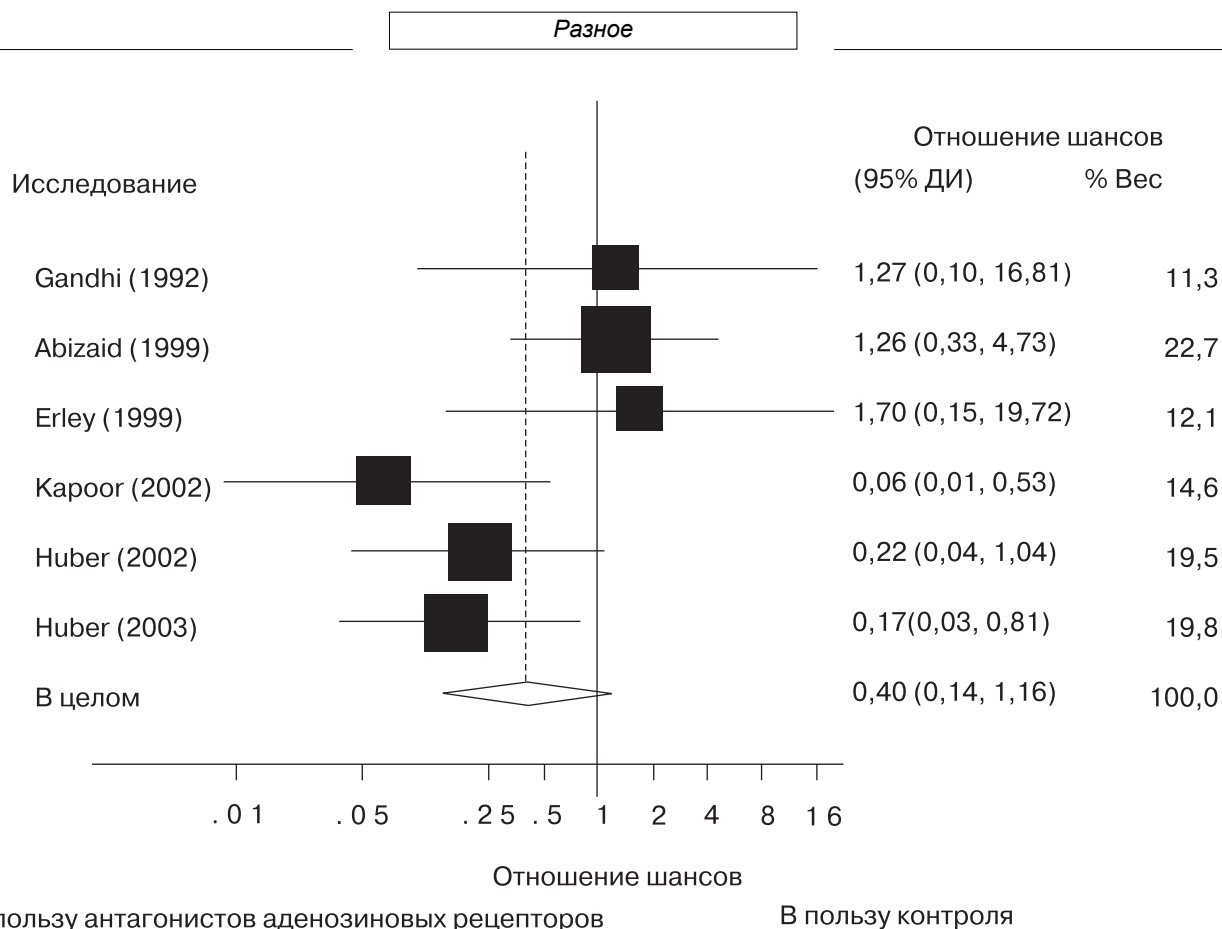


Рис. 2. Диаграмма соотношений шансов развития контраст-индуцированной нефропатии по данным шести рандомизированных клинических исследований, в которых применяли антагонисты аденозиновых рецепторов [Тест на гетерогенность (Q) =9,8, p=0,08; I² = 48,8%] (Замимствованно из источника (125), с изменениями).

Таблица 6. Сводные данные клинических исследований профилактической заместительной почечной терапии с целью предупреждения контраст-индуцированной нефропатии.

Исследование	Дизайн исследования	N	Исходная функция почек	Вмешательство	Исходы	Выводы
Lehnert(131)	РКИ	30	КС 200-228 мкмоль/л	Один сеанс ПГД после процедуры против контроля	КИН: 53% при ПГД против 40% в контроле	Без эффекта
Vogt(134)	РКИ	113	КС 308-316 мкмоль/л	Один сеанс ПГД после процедуры против контроля	*Серьезное явление: 24% ПГД против 14% в контроле	Без эффекта
Huber(130)	Обсервационное	31	КС 354 мкмоль/л	Один сеанс ПГД после процедуры (без контрольной группы)	КИН у 61% в течение 7 дней	Без эффекта
Frank(133)	РКИ	17	КС 345-371 мкмоль/л	Один сеанс перипроцедурного ПГД против контроля	Отсутствие различий КК через 7 дней или необходимость в ЗПТ вследствие развития КИН	Без эффекта
Marenzi (137)	РКИ	114	КС 265-274 мкмоль/л	НВВГФ до/после процедуры (QB 100 мл/мин, QUF 1 л/ч, в течение 24-30 ч) против контрольной группы 0,9% раствора натрия хлорида	КИН: 5% при НВВГФ против 50% в контроле; смертность: 2% при НВВГФ против 14% в контроле	НВВГФ связана со снижением частоты КИН и уменьшением смертности; однако есть ограничения
Hsieh(132)	Ретроспективное, случай-контроль	40	КС 309-345 мкмоль/л	Один сеанс ПГД после процедуры против контроля	Отсутствие различий значения КС при выписке, через 3 и 6 месяцев	Без эффекта
Marenzi(138)	РКИ	92	КС 318-327 мкмоль/л	Контроль с 0,9% раствором натрия хлорида против НВВГФ после процедуры против НВВГФ до/после процедуры	КИН: 40% при 0,9% растворе натрия хлорида; 26% при НВВГФ после процедуры; 3% при НВВГФ до/после процедуры	НВВГФ связана со снижением частоты КИН и необходимости ЗПТ; однако есть ограничения

Сокращения: N — количество участников; РКИ — рандомизированное контролируемое исследование; КК — клиренс креатинина; КС — креатинин сыворотки; ПГД — прерывистый гемодиализ; НВВГФ — непрерывная вено-венозная гемофильтрация; QB — скорость кровотока; QUF — скорость ультрафильтрации; ЗПТ вследствие развития КИН — заместительная почечная терапия, необходимая в связи с сильным ухудшением функции почек; *Серьезные явления включали: КИН с необходимостью ЗПТ, серьезное сердечно-сосудистое осложнение, летальный исход либо осложнения ЗПТ.

баланс при скорости кровотока QV 100 мл/мин и замещении изотоническим раствором натрия хлорида со скоростью 1000 мл/ч) с изолированной гидратационной терапией изотоническим раствором натрия хлорида (1 мл/кг/ч) у 114 пациентов с высоким риском, страдающих хронической почечной недостаточностью (исходный уровень сывороточного креатинина >177 мкмоль/л), направленных на катетеризацию сердца в плановом порядке (136, 137). Первичным исходом была КИН, определяемая как 25%-ное повышение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным уровнем. Непрерывная гемофильтрация была связана с достоверным снижением частоты КИН по сравнению с изотонической гидратационной терапией (5% против 50%; $p<0,001$). Кроме того, исследователи продемонстрировали факт снижения госпитальной (2% против 10%; $p=0,02$) и 12-месячной (10% против 30%; $p=0,01$) смертности при использовании НВВГФ. Однако результаты данного исследования следует интерпретировать с осторожностью из следующих соображений. Во-первых, исследователи проводили НВВГФ при олигурии >48 часов или при развитии отека легких. В результате 25% участников контрольной группы начали ЗПТ в период исследования, что является чрезвычайно высоким показателем. Во-вторых, определение КИН через абсолютное изменение уровня сывороточного креатинина может привести к системной ошибке с занижением частоты КИН у пациентов, получающих НВВГФ, вследствие повышенного клиренса креатинина за счет НВВГФ. Кроме того, результаты потенциально искажены тем, что наблюдение за получающими НВВГФ пациентами осуществлялось в отделении интенсивной терапии, где уделяют больше внимания состоянию объема циркулирующей крови. Та же группа опубликовала результаты аналогичного исследования различных протоколов непрерывной гемофильтрации для профилактики КИН (138). Однако в целом вследствие многочисленных методологических погрешностей, сложности вмешательства, стоимости проведения НВВГФ и необходимости госпитализации в палату интенсивной терапии данный вид лечения не рекомендуется к стандартному использованию при отсутствии обычных показаний к ЗПТ при ОПН или перегрузке сердечно-сосудистой системы у пациентов с застойной сердечной недостаточностью (139).

Простагландины. Простагландин E1 (ПГЕ1) представляет собой сосудистый эндотелиальный пептид, обладающий сосудорасширяющим действием и препятствующий сужению сосудов при нарушении почечного кровотока ишемического или токсического происхождения (140, 141). При хронической почечной недостаточности может нарушиться местная выработка простагландинов, что приводит к стойкому беспрепятственному сужению сосудов под воздействием рентгеноконтрастного вещества (142). Рандомизированное контролируе-

мое исследование 130 пациентов с хронической почечной недостаточностью (средний исходный уровень сывороточного креатинина 159 мкмоль/л), в котором сравнивали три дозировки ПГЕ1 в инфузиях (10, 20 и 40 нг) с плацебо, показало менее выраженное повышение уровня сывороточного креатинина у пациентов, получивших 20 нг ПГЕ1 после воздействия рентгеноконтрастного вещества (143, 144). К сожалению, группы не были сбалансированы на исходном уровне, и клинически значимых различий в исходах обнаружено не было. Авторы сделали вывод о том, что инфузия низких доз ПГЕ1 может предупредить КИН. Однако ПГЕ1 не следует назначать в стандартном порядке до получения результатов дальнейших подтверждающих исследований.

Блокаторы кальциевых каналов. Блокаторы кальциевых каналов (БКК) в экспериментах на животных предотвращали снижение почечного кровотока под действием рентгеноконтрастного вещества, возможно, за счет расширения сосудов почек (114, 145, 146). Однако результаты клинических исследований остаются неубедительными (147, 148). По данным двух небольших рандомизированных контролируемых исследований профилактическое применение БКК препятствует снижению СКФ после введения рентгеноконтрастного вещества (149, 150). Напротив, в двух других рандомизированных исследованиях не отмечено различий в выделении маркеров поражения почек с мочой, функции почек или частоте КИН после однократной профилактической дозы БКК (20, 151). В одном клиническом исследовании 111 пациентов с близкой к нормальной функции почек были рандомизированы на получение одной дозы нифедипина плюс гидратационная терапия до введения рентгеноконтрастного вещества либо изолированной гидратационной терапии (152). В анализ включены лишь 85 пациентов, и между группами были значимые различия по исходным характеристикам. В целом клинически значимых различий в функции почек при добавлении нифедипина не отмечено. Исходя из опубликованных данных, нет достаточных оснований применять БКК для профилактики КИН. Можно надеяться, что результаты более крупного рандомизированного исследования позволят определить, способны БКК предотвратить или ослабить снижение функции почек, вызванное рентгеноконтрастным веществом (147).

Вмешательства с доказанной неэффективностью

Форсированный диурез. Фуросемид, по некоторым гипотезам, уменьшает вероятность ишемического поражения мозгового вещества почки в ответ на введение рентгеноконтрастного вещества. Однако это предполагаемое защитное действие в клинических исследованиях продемонстрировать не удалось (45, 153). В рандомизированном контролируемом исследовании 78 пациентов

с хронической почечной недостаточностью, прошедших катетеризацию сердца, Solomon et al. сравнили изолированную гидратационную терапию и гидратационную терапию плюс форсированный диурез с помощью фуросемида и маннитола (26). Комбинация фуросемида и маннитола повышала частоту КИН, что говорит о возможном парадоксальном ухудшении функции почек при форсированном диурезе. В аналогичном рандомизированном контролируемом исследовании, посвященном сравнению изолированной гидратационной терапии и комбинации гидратационной терапии с форсированным диурезом с помощью фуросемида, маннитола и низких доз допамина, значимых различий в уровне сывороточного креатинина через 48 часов или частоте КИН выявлено не было (55). Опубликованные данные свидетельствуют об отсутствии положительного эффекта и даже о потенциальном вреде использования режима форсированного диуреза для профилактики КИН.

Допамин и фенолдопам (агонист рецепторов DA1). Допамин в почечной дозе давно предлагали использовать для профилактики КИН как средство поддержания почечного кровотока, СКФ, усиления натрийуреза и диуреза. В низких дозах допамин преимущественно является неселективным стимулятором двух подтипов почечных рецепторов: DA1 и DA2 (154, 155). Рецепторы DA1 в основном расположены в сосудах почек и проксимальных канальцах, где их стимуляция приводит к расширению сосудов почек, натрийурезу и диурезу (156). Рецепторы DA2 находятся в клубочках, симпатических пре- и постсинаптических нервных окончаниях и почечных канальцах (156). Рецепторы DA2 оказывают более сложное физиологическое действие. Их стимуляция может привести к перераспределению почечного кровотока за счет ингибирования ренина и сужения сосудов мозгового вещества (156).

Проведенные проспективные клинические исследования по сравнению профилактических инфузий допамина с изолированной гидратационной терапией включали сравнительно мало пациентов, имели недостаточную статистическую мощность и не продемонстрировали убедительного снижения частоты КИН (153, 157-160). В двух небольших рандомизированных исследованиях, посвященных сравнению эффективности гидратационной терапии плюс терапии допамином и изолированной гидратационной терапии гипотоническим раствором натрия хлорида у пациентов с высоким риском, направленных на катетеризацию сердца, значимого снижения частоты КИН не отмечено (10, 161). Кроме того, использование допамина может ухудшить функцию почек у пациентов с сахарным диабетом и исходным уровнем сывороточного креатинина >177 мкмоль/л, если продолжать его применение после развития КИН (10, 159). Наконец, в крупном многоцентровом рандомизированном плацебо-

контролируемом исследовании непрерывного введения допамина в почечных дозах пациентам в критическом состоянии с признаками раннего нарушения функции почек не выявлено защитного действия допамина на почки либо улучшения клинических исходов (162). Кроме того, допамин в почечных дозах может нанести вред, вызывая угнетение активности дыхательного центра, тахикардию либо ишемию миокарда, усугубляя метаболические нарушения, уменьшение объема циркулирующей крови и ишемию кишечника (163-165). По имеющимся данным явных доказательств того, что допамин в почечных дозах способствует предотвращению КИН, нет. Мало того он может быть связан с ухудшением функции почек (166). Следовательно, для стандартной профилактики КИН допамин в почечных дозах применять не следует.

Фенолдопам представляет собой селективный агонист рецепторов DA1, не обладающий сродством к адренергическим DA2, α или β -рецепторам. Было показано, что он снижает системное сосудистое сопротивление, повышая при этом почечный кровоток за счет устранения сосудосуживающего действия ангиотензина II и эндотелина (167). Фенолдопам улучшает кровоток в корковом и мозговом веществе почек, уменьшает реабсорбцию натрия в проксимальных отделах канальцев (168). В исследованиях на животных фенолдопам сохраняет почечный кровоток и СКФ после введения рентгеноконтрастного вещества (169). В пилотном исследовании 45 пациентов Tumlin et al. продемонстрировали улучшение почечного кровотока в ранние сроки у пациентов под воздействием профилактической инфузии фенолдопама во время внутрисосудистой ангиографии (170). Однако различий в частоте КИН при применении фенолдопама по сравнению с плацебо выявлено не было. Аналогично Allaqaband et al. не обнаружили различий в частоте КИН через 48 ч при профилактической инфузии фенолдопама по сравнению с изолированной гидратационной терапией (69). Хотя в небольших нерандомизированных когортных исследованиях показан положительный эффект от применения фенолдопама (171-176). В недавно проведенном крупном многоцентровом рандомизированном контролируемом исследовании 315 пациентов с расчетной СКФ <60 мл/мин (средняя СКФ 29 мл/мин), прошедших катетеризацию сердца в плановом порядке, в котором сравнивали эффективность инфузий фенолдопама с плацебо для профилактики КИН, подобного положительного эффекта продемонстрировано не было (177). Первичной клинической точкой служило развитие КИН, определяемой как увеличение исходного уровня сывороточного креатинина $>25\%$ через 96 ч после введения контраста. Все пациенты получили гидратационную терапию по стандартному протоколу. Первичный исход наступил у 33,6% пациентов, получавших фенолдопам, и у 30,1% участников группы плацебо ($p=0,61$). Различий во вторичных исходах,

в частности 30-дневной смертности, необходимости ЗПТ или повторной госпитализации, отмечено не было. Исходя из результатов этого важного исследования фенолдопам не следует использовать для профилактики КИН.

Ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента. В ходе небольшого одноцентрового исследования с участием 71 пациента с диабетом, направленных на катетеризацию сердца, было высказано предположение о пользе применения каптоприла при КИН, поскольку препарат уменьшал выраженность ишемии мозгового вещества почек. Однако без дальнейших подтверждающих исследований такое лечение применять не рекомендуется (178). Принято считать, что ингибиторы АПФ предрасполагают к ОПН. Их применение теоретически может ухудшить функцию почек у пациента с хронической почечной недостаточностью, направленного на инвазивное вмешательство с введением рентгеноконтрастного вещества.

Предсердные натрийуретические пептиды. Натрийуретические пептиды, включая предсердный натрийуретический пептид (ПНП), вырабатываемый, в основном, в предсердиях, и уродилатин, который образуется в почках, оказывают влияние как на гемодинамику, так и на почечные канальцы (179). Показано, что натрийуретические пептиды увеличивают почечный кровоток и перфузионное давление в клубочках за счет селективной вазодилатации афферентных и сужения эфферентных артериол и при этом стимулируют натрийурез в почечных канальцах за счет ингибирования ренин-ангиотензиновой системы и транспорта натрия в собирательной трубке внутреннего слоя мозгового вещества либо противодействия вазопрессину в собирательных канальцах коркового вещества (179). Было продемонстрировано повышение уровня сывороточных ПНП после введения рентгеноконтрастного вещества (180, 181). Повышение уровня сывороточных ПНП предположительно является адаптивной реакцией на токсическое воздействие рентгеноконтрастного вещества и противодействует гемодинамическим эффектам повышенного уровня эндотелина (180, 181). В рандомизированном исследовании 53 пациентов с ОПН было показано, что ПНП по сравнению с плацебо значительно улучшают СКФ и снижают необходимость ЗПТ (182). Однако в более крупных исследованиях такой положительный эффект не подтвердился. В крупном исследовании 504 пациентов в критическом состоянии с ОПН ПНП не привели к улучшению показателя «выживаемости без диализа», однако при анализе по подгруппам отмечена польза для пациентов с олигурической ОПН (183). Данную гипотезу проверяли и в проспективном исследовании 222 пациентов с олигурической ОПН и не обнаружили различий в показателе «выживаемость без диализа» или общей смертности при применении ПНП по сравнению с плацебо (184). Наконец, в рандомизированном двойном слепом

контролируемом исследовании 247 пациентов со стабильной хронической почечной недостаточностью (СКФ <60 мл/мин) сравнивали три дозы ПНП в инфузиях с гидратационной терапией, с одной стороны, и изолированную гидратационную терапию, с другой (185). Достоверных различий в изменении уровня сывороточного креатинина или частоте КИН при любых дозах ПНП обнаружено не было. Исходя из имеющихся в настоящее время данных нет оснований рекомендовать применение ПНП или их аналогов для профилактики КИН.

Антагонисты эндотелиновых рецепторов. Эндотелин, мощный эндогенный вазоконстриктор, вырабатывается в эндотелии сосудов и является главным регулятором почечной гемодинамики. Высказывалось предположение о том, что повышение уровня сывороточного эндотелина играет роль в патофизиологии КИН. После введения рентгеноконтрастного вещества отмечено увеличение концентрации эндотелина в сыворотке и моче (186-188). Экспериментальные исследования показали, что блокада почечных эндотелиновых рецепторов может предотвратить и/или ослабить снижение функции почек после воздействия рентгеноконтрастного вещества (189-191). Однако Wang et al. отметили увеличение частоты КИН у 158 пациентов с хронической почечной недостаточностью (средний исходный уровень сывороточного креатинина 242 мкмоль/л), рандомизированных на получение смешанного антагониста эндотелиновых рецепторов А и В с гидратационной терапией по сравнению с изолированной гидратационной терапией после катетеризации сердца (192). Через 48 ч у пациентов с диабетом и без него, получавших антагонист эндотелинового рецептора, отмечено более значительное увеличение уровня сывороточного креатинина по сравнению с исходным уровнем и более высокая частота КИН (56% против 29%, $p=0,002$) по сравнению с больными, получавшими только гидратационную терапию. По опубликованным в настоящее время данным для профилактики КИН антагонисты эндотелиновых рецепторов применять не следует. Пока неясно, удастся ли в дальнейших клинических исследованиях установить роль антагонистов селективных эндотелиновых рецепторов.

Выводы

КИН остается важной причиной ятрогенной и внутригоспитальной ОПН, которая связана с повышенной частотой осложнений и смертностью. Выявлен ряд факторов риска КИН, таких, как хроническая почечная недостаточность, сахарный диабет, застойная сердечная недостаточность, сопутствующие критические состояния и объем введенного рентгеноконтрастного вещества. Недавно разработан и опубликован способ балльной оценки индивидуального риска КИН у пациента.

Несмотря на достижения в области эпидемиологии, патофизиологии и естественного течения

КИН, лишь немногие виды профилактических и терапевтических вмешательств убедительно демонстрируют снижение частоты КИН, а при установлении КИН все виды лечения оказываются неэффективными. В настоящее время профилактика КИН направлена на выявление пациентов с факторами риска перед введением рентгеноконтрастного вещества. У этих пациентов, особенно при наличии заболевания почек или сахарного диабета, следует продумать возможность отсрочки диагностического или лечебного вмешательства до тех пор, пока не удастся максимально улучшить функцию почек. Кроме того, нужно приложить максимум усилий для выявления и коррекции уменьшения объема циркулирующей крови и отменить препараты с возможным нефротоксическим действием. Во время процедуры следует использовать минимальный объем рентгеноконтрастного вещества, лучше отказаться от вентрикулограмм левого желудочка и проводить поэтапные процедуры, если это возможно.

К вмешательствам для профилактики КИН, эффективность которых доказана, относятся гидратационная терапия до и после процедуры и применение неионного изоосмолярного (например, йодиксанол) рентгеноконтрастного вещества. Для пациентов с высоким риском есть данные о пользе применения высоких доз N-АЦЦ. Клинические исследования антагонистов аденозиновых рецепторов, витамина С и статинов дают обнадеживающие результаты, которые, однако, требуют подтверждения. Основываясь на доступных данных исследований, нет оснований для стандартного применения заместительной почечной терапии, предсердных натрийуретических пептидов, блокаторов кальциевых каналов или простагландинов. Не получено данных в поддержку профилактического применения мочегонных препаратов, форсированного диуреза, допамина в почечных дозах, фенолдопама, каптоприла или антагонистов эндотелиновых рецепторов.

Доктор Бегшоу получает финансирование на проведение клинических медицинских исследований от Фонда наследия провинции Альберта и финансирование в рамках программы Detweiler Travelling Fellowship от Канадской Королевской коллегии врачей и хирургов.

Список литературы

1. Hou S.H., Bushinsky D.A., Wish J.B. et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am. J. Med.*, 1983, 74 (2), 243-8.
2. Shusterman N., Strom B.L., Murray T.G. et al. Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Clinical epidemiologic study. Am. J. Med.*, 1987, 83 (1), 65-71.
3. Corwin H.L., Teplick R.S., Schreiber M.J. et al. Prediction of outcome in acute renal failure. *Am.J.Nephrol.*, 1987, 7 (1), 8-12.
4. Nash K., Hafeez A., Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am.J.Kidney. Dis.*, 2002, 39 (5), 930-6.

5. Murphy S.W., Barrett B.J., Parfrey P.S. Contrast nephropathy. *J. Am.Soc. Nephrol.*, 2000, 11 (1), 177-82.
6. Kramer B.K., Kammerl M., Schweda F., Schreiber M. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14 (12), 2830-4.
7. Gruberg L., Mintz G.S., Mehran R. et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2000, 36 (5), 1542-8.
8. Levy E.M., Viscoli C.M., Horwitz R.I. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA*, 1996, 275 (19), 1489-94.
9. Powe N.R., Moore R.D., Steinberg E.P. Adverse reactions to contrast media: factors that determine the cost of treatment. *Am.J.Roentgenol.*, 1993, 161 (5), 1089-95.
10. Abizaid A.S., Clark C.E., Mintz G.S. et al. Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency. *Am.J.Cardiol.*, 1999, 83 (2), 260-3, A5.
11. Rudnick M.R., Berns J.S., Cohen R.M., Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism—a critical review. *Am.J.Kidney Dis.*, 1994, 24 (4), 713-27.
12. Saklayen M.G., Gupta S., Suryaprasad A., Azmeh W. Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study. *Angiology*, 1997, 48 (7), 609-13.
13. Keeley E.C., Grines C.L. Scraping of aortic debris by coronary guiding catheters: a prospective evaluation of 1,000 cases. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 1998, 32 (7), 1861-5.
14. Barrett B.J. Contrast nephrotoxicity. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1994, 5 (2), 125-37.
15. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation*, 2002, 105 (19), 2259-64.
16. Lindsay J., Apple S., Pinnow E.E. et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2003, 59 (3), 338-43.
17. Fang L.S., Sirota R.A., Ebert T.H., Lichtenstein N.S. Low fractional excretion of sodium with contrast media-induced acute renal failure. *Arch. Intern. Med.*, 1980, 140 (4), 531-3.
18. D'Elia J.A., Gleason R.E., Alday M. et al. Nephrotoxicity from angiographic contrast material. A prospective study. *Am.J.Med.*, 1982, 72 (5), 719-25.
19. Weinrauch L.A., Healy R.W., Leland O.S., Jr. et al. Coronary angiography and acute renal failure in diabetic azotemic nephropathy. *Ann. Intern. Med.*, 1977, 86 (1), 56-9.
20. Carraro M., Mancini W., Artero M. et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1996, 11 (3), 444-8.
21. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.*, 1995, 47 (1), 254-61.
22. Sterner G., Nyman U., Valdes T. Low risk of contrast-medium-induced nephropathy with modern angiographic technique. *J. Intern. Med.*, 2001, 250 (5), 429-34.

23. Rudnick M.R., Goldfarb S. Pathogenesis of contrast-induced nephropathy: experimental and clinical observations with an emphasis on the role of osmolality. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2003, 4, Suppl 5, S28-33.
24. Quader M.A., Sawmiller C., Sumpio B.A. Contrast-induced nephropathy: review of incidence and pathophysiology. *Ann. Vasc. Surg.*, 1998, 12 (6), 612-20.
25. McCullough P.A., Soman S.S. Contrast-induced nephropathy. *Crit. Care. Clin.*, 2005, 21 (2), 261-80.
26. Solomon R., Werner C., Mann D. et al. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N. Engl. J. Med.*, 1994, 331 (21), 1416-20.
27. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am.J.Med.*, 1997, 103 (5), 368-75.
28. Mueller C., Seidensticker P., Buettner H.J. et al. Incidence of contrast nephropathy in patients receiving comprehensive intravenous and oral hydration. *Swiss Med. Wkly*, 2005, 135 (19-20), 286-90.
29. Katholi R.E., Taylor G.J., McCann W.P. et al. Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiology*, 1995, 195 (1), 17-22.
30. Davidson C.J., Hlatky M., Morris K.G. et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann. Intern. Med.*, 1989, 110 (2), 119-24.
31. Rich M.W., Crecelius C.A. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch. Intern. Med.*, 1990; 150 (6): 1237-42.
32. Guitterez N.V., Diaz A., Timmis G.C. et al. Determinants of serum creatinine trajectory in acute contrast nephropathy. *J. Interv. Cardiol.*, 2002, 15 (5), 349-54.
33. Cigarroa R.G., Lange R.A., Williams R.H., Hillis L.D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am.J.Med.*, 1989, 86 (6 Pt 1), 649-52.
34. Albert S.G., Shapiro M.J., Brown W.W. et al. Analysis of radiocontrast-induced nephropathy by dual-labeled radionuclide clearance. *Invest. Radiol.*, 1994, 29 (6), 618-23.
35. Moore R.D., Steinberg E.P., Powe N.R. et al. Frequency and determinants of adverse reactions induced by high-osmolality contrast media. *Radiology*, 1989, 170 (3 Pt 1), 727-32.
36. McCullough P.A., Sandberg K.R. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2003, 4, Suppl 5, S3-9.
37. Manske C.L., Sprafka J.M., Strony J.T., Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am.J.Med.*, 1990, 89 (5), 615-20.
38. Iakovou I., Dangas G., Mehran R. et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J. Invasive Cardiol.*, 2003, 15 (1), 18-22.
39. Mehran R., Aymong E.D., Nikolsky E. et al. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2004, 44 (7), 1393-9.
40. Allgren R.L. Update on clinical trials with atrial natriuretic peptide in acute tubular necrosis. *Ren. Fail.*, 1998, 20 (5), 691-5.
41. Lautin E.M., Freeman N.J., Schoenfeld A.H. et al. Radiocontrast-associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *Am.J.Roentgenol.*, 1991, 157 (1), 49-58.
42. Huber W., Ilgmann K., Page M. et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology*, 2002, 223 (3), 772-9.
43. Holt S., Goodier D., Marley R. et al. Improvement in renal function in hepatorenal syndrome with N-acetylcysteine. *Lancet*, 1999, 353 (9149), 294-5.
44. Najjar M., Hamad A., Salameh M. et al. The risk of radiocontrast nephropathy in patients with cirrhosis. *Ren. Fail.*, 2002, 24 (1), 11-8.
45. Weinstein J.M., Heyman S., Brezis M. Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy. *Nephron*, 1992, 62 (4), 413-5.
46. Cohen D.J., Sherman W.H., Osseman E.F., Appel G.B. Acute renal failure in patients with multiple myeloma. *Am.J.Med.*, 1984, 76 (2), 247-56.
47. McCarthy C.S., Becker J.A. Multiple myeloma and contrast media. *Radiology*, 1992, 183 (2), 519-21.
48. Parfrey P.S., Griffiths S.M., Barrett B.J. et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N.Engl.J.Med.*, 1989, 320 (3), 143-9.
49. Gruberg L., Mehran R., Dangas G. et al. Acute renal failure requiring dialysis after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv.* 2001; 52 (4): 409-16.
50. Freeman R.V., O'Donnell M., Share D. et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am.J.Cardiol.*, 2002, 90 (10), 1068-73.
51. Bagshaw S.M., Culleton B.F. Acetylcysteine and renal function following coronary angiographic procedures. *JAMA*, 2003, 289 (21), 2795; author reply 2796.
52. Hoffmann U., Banas B., Fischereder M., Kramer B.K. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy: clinical trials and end points. *Kidney Blood Press. Res.*, 2004, 27 (3), 161-6.
53. Eisenberg R.L., Bank W.O., Hedgcock M.W. Renal failure after major angiography. *Am.J.Med.*, 1980, 68 (1), 43-6.
54. Eisenberg R.L., Bank W.O., Hedgcock M.W. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am.J.Roentgenol.*, 1981, 136 (5), 859-61.
55. Stevens M.A., McCullough P.A., Tobin K.J. et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 1999, 33 (2), 403-11.
56. Taylor A.J., Hotchkiss D., Morse R.W., McCabe J. 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 (6), 1570-4.
57. Trivedi H.S., Moore H., Nasr S. et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron. Clin. Pract.*, 2003, 93 (1), C29-34.

58. Bader B.D., Berger E.D., Heede M. Fluid administration: When and how much to prevent contrast media nephrotoxicity (Abstract). *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2002, 11, 125A.
59. Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J. et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch. Intern. Med.*, 2002, 162 (3), 329-36.
60. Merten G.J., Burgess W.P., Gray L.V. et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2004, 291 (19), 2328-34.
61. Barrett B.J., Carlisle E.J. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*, 1993, 188 (1), 171-8.
62. Moore R.D., Steinberg E.P., Powe N.R. et al. Nephrotoxicity of high-osmolality versus low-osmolality contrast media: randomized clinical trial. *Radiology*, 1992, 182 (3), 649-55.
63. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N.Engl.J.Med.*, 2003, 348 (6), 491-9.
64. Kelly G.S. Clinical applications of N-acetylcysteine. *Altern. Med. Rev.*, 1998, 3 (2), 114-27.
65. Yoshioka T., Fogo A., Beckman J.K. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int.*, 1992, 41 (4), 1008-15.
66. DiMari J., Megyesi J., Udvarhelyi N. et al. N-acetyl cysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am.J.Physiol.*, 1997, 272 (3 Pt 2), F292-8.
67. Drager L.F., Andrade L., Barros de Toledo J.F. et al. Renal effects of N-acetylcysteine in patients at risk for contrast nephropathy: decrease in oxidant stress-mediated renal tubular injury. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, 19 (7), 1803-7.
68. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C. et al. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.*, 2000, 343 (3), 180-4.
69. Allaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M. et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter. Cardiovasc.Interv.*, 2002, 57 (3), 279-83.
70. Baker C.S., Wragg A., Kumar S. et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPID study. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2003, 41 (12), 2114-8.
71. Briguori C., Manganelli F., Scarpato P. et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40 (2), 298-303.
72. Briguori C., Colombo A., Violante A. et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur. Heart J.*, 2004, 25 (3), 206-11.
73. Durham J.D., Caputo C., Dokko J. et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int.*, 2002, 62 (6), 2202-7.
74. Efrati S., Dishy V., Averbukh M. et al. The effect of N-acetylcysteine on renal function, nitric oxide, and oxidative stress after angiography. *Kidney Int.*, 2003, 64 (6), 2182-7.
75. Fung J.W., Szeto C.C., Chan W.W. et al. Effect of N-acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy in patients with moderate to severe renal insufficiency: a randomized trial. *Am.J.Kidney Dis.*, 2004, 43 (5), 801-8.
76. Goldenberg I., Shechter M., Matetzky S. et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography. A randomized controlled trial and review of the current literature. *Eur. Heart J.*, 2004, 25 (3), 212-8.
77. Kay J., Chow W.H., Chan T.M. et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 289 (5), 553-8.
78. MacNeill B.D., Harding S.A., Bazari H. et al. Prophylaxis of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2003, 60 (4), 458-61.
79. Ochoa A., Pellizzon G., Addala S. et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J. Interv. Cardiol.*, 2004, 17 (3), 159-65.
80. Oldemeyer J.B., Biddle W.P., Wurdeman R.L. et al. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Am. Heart J.*, 2003, 146 (6), E23.
81. Shyu K.G., Cheng J.J., Kuan P. Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J.Am. Coll. Cardiol.*, 2002, 40 (8), 1383-8.
82. Vallero A., Cesano G., Pozzato M. et al. [Contrast nephropathy in cardiac procedures: no advantages with prophylactic use of N-acetylcysteine (NAC)]. *G. Ital. Nefrol.*, 2002, 19 (5), 529-33.
83. Diaz-Sandoval L.J., Kosowsky B.D., Losordo D.W. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am.J.Cardiol.*, 2002, 89 (3), 356-8.
84. Boccacandro F., Amhad M., Smalling R.W., Sdringola S. Oral acetylcysteine does not protect renal function from moderate to high doses of intravenous radiographic contrast. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2003, 58 (3), 336-41.
85. Azmus A.D., Gottschall C., Manica A. et al. Effectiveness of acetylcysteine in prevention of contrast nephropathy. *J. Invasive Cardiol.*, 2005, 17 (2), 80-4.
86. Gomes V.O., Poli de Figueredo C.E., Caramori P. et al. N-acetylcysteine does not prevent contrast induced nephropathy after cardiac catheterisation with an ionic low osmolality contrast medium: a multicentre clinical trial. *Heart*, 2005, 91 (6), 774-8.
87. Miner S.E., Dzavik V., Nguyen-Ho P. et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am. Heart J.*, 2004, 148 (4), 690-5.
88. Briguori C., Colombo A., Airolidi F. et al. N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2004, 44 (4), 762-5.
89. Kefer J.M., Hanet C.E., Boitte S. et al. Acetylcysteine, coronary procedure and prevention of contrast-induced worsening of renal function: which benefit for which patient? *Acta Cardiol.*, 2003, 58 (6), 555-60.
90. Webb J.G., Pate G.E., Humphries K.H. et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am. Heart J.*, 2004, 148 (3), 422-9.
91. Hoffmann U., Fischereder M., Kruger B. et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, 15 (2), 407-10.
92. Curhan G.C. Prevention of contrast nephropathy. *JAMA*, 2003, 289 (5), 606-8.

93. Bircik R., Krzossok S., Markowetz F. et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet*, 2003, 362(9384), 598-603.
94. Guru V., Fremes S.E. The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 2004, 62 (2), 77-83.
95. Nallamothu B.K., Shojania K.G., Saint S. et al. Is acetylcysteine effective in preventing contrast-related nephropathy? A meta-analysis. *Am.J.Med.*, 2004, 117 (12), 938-47.
96. Misra D., Leibowitz K., Gowda R.M. et al. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: a meta-analysis. *Clin. Cardiol.*, 2004, 27 (11), 607-10.
97. Liu R., Nair D., Ix J. et al. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis. *J.Gen.Intern. Med.*, 2005, 20 (2), 193-200.
98. Kshirsagar A.V., Poole C., Mottl A. et al. N-acetylcysteine for the prevention of radiocontrast induced nephropathy: a meta-analysis of prospective controlled trials. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 2004, 15 (3), 761-9.
99. Isenbarger D.W., Kent S.M., O'Malley P.G. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *Am.J.Cardiol.*, 2003, 92 (12), 1454-8.
100. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis. *BMC Med.*, 2004, 2, 38.
101. Pannu N., Manns B., Lee H., Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int.*, 2004, 65(4), 1366-74.
102. Briguori C., Colombo A., Airolidi F. et al. Nephrotoxicity of low-osmolality versus iso-osmolality contrast agents: Impact of N-acetylcysteine. *Kidney Int.*, 2005, 68 (5), 2250-5.
103. Bagshaw S.M., McAlister F.A., Manns B.J., Ghali W.A. Acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy. A case study of the pitfalls in the evolution of evidence. *Arch. Intern. Med.*, 2005: In Press.
104. Spargias K., Alexopoulos E., Kyrzopoulos S. et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*, 2004, 110 (18), 2837-42.
105. Canavese C., Petrarulo M., Massarenti P. et al. Long-term, low-dose, intravenous vitamin C leads to plasma calcium oxalate supersaturation in hemodialysis patients. *Am.J.Kidney Dis.*, 2005, 45 (3), 540-9.
106. Haeussler U., Riedel M., Keller F. Free reactive oxygen species and nephrotoxicity of contrast agents. *Kidney Blood Press. Res.*, 2004, 27 (3), 167-71.
107. Bellosa S., Ferri N., Arnaboldi L. et al. Pleiotropic effects of statins in atherosclerosis and diabetes. *Diabetes Care*, 2000, 23, Suppl 2, B72-8.
108. Attallah N., Yassine L., Musial J. et al. The potential role of statins in contrast nephropathy. *Clin. Nephrol.*, 2004, 62 (4), 273-8.
109. Khanal S., Attallah N., Smith D.E. et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am.J.Med.*, 2005, 118 (8), 843-9.
110. O'Connor A.S., Love T.E. Propensity scores and observational research. *Am.J.Med.*, 2006, 119 (3), e15-6; author reply e17-8.
111. Spielman W.S., Arend L.J. Adenosine receptors and signalling in the kidney. *Hypertension*, 1991, 17 (2), 117-30.
112. Arakawa K., Suzuki H., Naitoh M. et al. Role of adenosine in the renal responses to contrast medium. *Kidney Int.*, 1996, 49 (5), 1199-206.
113. Arend L.J., Bakris G.L., Burnett J.C. Jr. et al. Role for intrarenal adenosine in the renal hemodynamic response to contrast media. *J. Lab. Clin. Med.*, 1987, 110 (4), 406-11.
114. Deray G., Martinez F., Cacoub P. et al. A role for adenosine calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am.J.Nephrol.*, 1990, 10 (4), 316-22.
115. Oldroyd S.D., Fang L., Haylor J.L. et al. Effects of adenosine receptor antagonists on the responses to contrast media in the isolated rat kidney. *Clin. Sci. (Lond.)*, 2000, 98 (3), 303-11.
116. Gandhi M.R., Brown P., Romanowski C.A. et al. The use of theophylline, an adenosine antagonist in the prevention of contrast media induced nephrotoxicity. *Br. J. Radiol.*, 1992, 65 (777), 838.
117. Erley C.M., Duda S.H., Schlepckow S. et al. Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney Int.*, 1994, 45 (5), 1425-31.
118. Erley C.M., Heyne N., Burgert K. et al. Prevention of radiocontrast-induced nephropathy by adenosine antagonists in rats with chronic nitric oxide deficiency. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1997, 8 (7), 1125-32.
119. Kapoor A., Kumar S., Gulati S. et al. The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: a case-control study. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17 (11), 1936-41.
120. Huber W., Schiepek C., Ilgmann K. et al. Effectiveness of theophylline prophylaxis of renal impairment after coronary angiography in patients with chronic renal insufficiency. *Am.J.Cardiol.*, 2003, 91 (10), 1157-62.
121. Shammass N.W., Kapalis M.J., Harris M. et al. Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures. *J. Invasive Cardiol.*, 2001, 13 (11), 738-40.
122. Kolonko A., Wiecek A., Kokot F. The nonselective adenosine antagonist theophylline does prevent renal dysfunction induced by radiographic contrast agents. *J. Nephrol.*, 1998, 11 (3), 151-6.
123. Erley C.M., Duda S.H., Rehfuess D. et al. Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1999, 14 (5), 1146-9.
124. Ix J.H., McCulloch C.E., Chertow G.M. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2004, 19 (11), 2747-53.
125. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Arch. Intern. Med.*, 2005, 165 (10), 1087-93.
126. Moon S.S., Back S.E., Kurkus J., Nilsson-Ehle P. Hemodialysis for elimination of the nonionic contrast medium iohexol after angiography in patients with impaired renal function. *Nephron*, 1995, 70 (4), 430-7.

127. Schindler R., Stahl C., Venz S. et al. Removal of contrast media by different extracorporeal treatments. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2001, 16 (7), 1471-4.
128. Sterner G., Frennby B., Kurkus J., Nyman U. Does post-angiographic hemodialysis reduce the risk of contrast-medium nephropathy? *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 2000, 34 (5), 323-6.
129. Berger E.D., Bader B.D., Bosker J. et al. [Contrast media-induced kidney failure cannot be prevented by hemodialysis]. *Dtsch. Med. Wochenschr.*, 2001, 126 (7), 162-6.
130. Huber W., Jeschke B., Kreymann B. et al. Haemodialysis for the prevention of contrast-induced nephropathy: outcome of 31 patients with severely impaired renal function, comparison with patients at similar risk and review. *Invest. Radiol.*, 2002, 37 (9), 471-81.
131. Lehnert T., Keller E., Gondolf K., et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1998, 13 (2), 358-62.
132. Hsieh Y.C., Ting C.T., Liu T.J. et al. Short- and long-term renal outcomes of immediate prophylactic hemodialysis after cardiovascular catheterizations in patients with severe renal insufficiency. *Int. J. Cardiol.*, 2005, 101 (3), 407-13.
133. Frank H., Werner D., Lorusso V. et al. Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin. Nephrol.*, 2003, 60 (3), 176-82.
134. Vogt B., Ferrari P., Schonholzer C. et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am.J.Med.*, 2001, 111 (9), 692-8.
135. Younathan C.M., Kaude J.V., Cook M.D. et al. Dialysis is not indicated immediately after administration of nonionic contrast agents in patients with end-stage renal disease treated by maintenance dialysis. *Am.J.Roentgenol.*, 1994, 163 (4), 969-71.
136. Marenzi G., Marana I., Lauri G. et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N.Engl.J.Med.*, 2003, 349 (14), 1333-40.
137. Marenzi G., Bartorelli A.L. Hemofiltration in the prevention of radiocontrast agent induced nephropathy. *Minerva Anesthesiol.*, 2004, 70 (4), 189-91.
138. Marenzi G., Lauri G., Campodonico J. et al. Comparison of two hemofiltration protocols for prevention of contrast-induced nephropathy in high-risk patients. *Am.J.Med.*, 2006, 119 (2), 155-62.
139. Marenzi G., Lauri G., Grazi M. et al. Circulatory response to fluid overload removal by extracorporeal ultrafiltration in refractory congestive heart failure. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 2001, 38 (4), 963-8.
140. Tobimatsu M., Konomi K., Saito S., Tsumagari T. Protective effect of prostaglandin E1 on ischemia-induced acute renal failure in dogs. *Surgery*, 1985, 98 (1), 45-53.
141. Paller M.S., Manivel J.C. Prostaglandins protect kidneys against ischemic and toxic injury by a cellular effect. *Kidney Int.*, 1992, 42 (6), 1345-54.
142. Cantley L.G., Spokes K., Clark B. et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int.*, 1993, 44 (6), 1217-23.
143. Koch J.A., Sketch M., Brinker J., Bernink P.J. [Prostaglandin E1 for prevention of contrast medium-induced kidney dysfunction]. *Rofo*, 1999, 170 (6), 557-63.
144. Sketch M.H., Jr., Whelton A., Schollmayer E. et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E1: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am.J.Ther.*, 2001, 8 (3), 155-62.
145. Duan S.B., Liu F.Y., Luo J.A. et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol.*, 2000, 41 (5), 503-7.
146. Wang Y.X., Jia Y.F., Chen K.M., Morcos S.K. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br. J. Radiol.*, 2001, 74 (888), 1103-8.
147. Esnault V.L. Radiocontrast media-induced nephrotoxicity in patients with renal failure: rationale for a new double-blind, prospective, randomized trial testing calcium channel antagonists. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 2002, 17 (8), 1362-4.
148. Cacoub P., Deray G., Baumelou A., Jacobs C. No evidence for protective effects of nifedipine against radiocontrast-induced acute renal failure. *Clin. Nephrol.*, 1988, 29 (4), 215-6.
149. Neumayer H.H., Junge W., Kufner A., Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol. Dial. Transplant.*, 1989, 4 (12), 1030-6.
150. Russo D., Testa A., Della Volpe L., Sansone G. Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker. *Nephron*, 1990, 55 (3), 254-7.
151. Spangberg-Viklund B., Berglund J., Nikonoff T. et al. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand. J. Urol. Nephrol.*, 1996, 30 (1), 63-8.
152. Khoury Z., Schlicht J.R., Como J. et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy*, 1995, 15 (1), 59-65.
153. Hall K.A., Wong R.W., Hunter G.C. et al. Contrast-induced nephrotoxicity: the effects of vasodilator therapy. *J. Surg. Res.*, 1992, 53 (4), 317-20.
154. Bellomo R., Ronco C. The renal effects of noradrenaline and dopamine. *Contrib. Nephrol.*, 2001, 132, 146-57.
155. Denton M.D., Chertow G.M., Brady H.R. «Renal-dose» dopamine for the treatment of acute renal failure: scientific rationale, experimental studies and clinical trials. *Kidney Int.*, 1996, 50 (1), 4-14.
156. Emilien G., Maloteaux J.M., Geurts M. et al. Dopamine receptors—physiological understanding to therapeutic intervention potential. *Pharmacol. Ther.*, 1999, 84 (2), 133-56.
157. Hans B., Hans S.S., Mittal V.K. et al. Renal functional response to dopamine during and after arteriography in patients with chronic renal insufficiency. *Radiology*, 1990, 176 (3), 651-4.
158. Hans S.S., Hans B.A., Dhillon R. et al. Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am. Surg.*, 1998, 64 (5), 432-6.
159. Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R. Dopamine and renal blood flow in radiocontrast-induced nephropathy in humans. *Ren. Fail.*, 1993, 15 (1), 61-8.

160. Kapoor A., Sinha N., Sharma R.K. et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure—a randomised study. *Int. J. Cardiol.*, 1996, 53 (3), 233-6.
161. Gare M., Haviv Y.S., Ben-Yehuda A. et al. The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J.Am.Coll.Cardiol.*, 1999, 34 (6), 1682-8.
162. Bellomo R., Chapman M., Finfer S. et al. Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: a placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet*, 2000, 356 (9248), 2139-43.
163. Thompson B.T., Cockrill B.A. Renal-dose dopamine: a siren song? *Lancet*, 1994, 344 (8914), 7-8.
164. Lee M.R. Dopamine and the kidney. *Clin. Sci. (Lond.)*, 1982, 62 (5), 439-48.
165. Lee M.R. Dopamine and the kidney: ten years on. *Clin. Sci. (Lond.)*, 1993, 84(4), 357-75.
166. Chertow G.M., Sayegh M.H., Allgren R.L., Lazarus J.M. Is the administration of dopamine associated with adverse or favorable outcomes in acute renal failure? Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am.J.Med.*, 1996, 101 (1), 49-53.
167. Nichols A.J., Ruffolo R.R., Jr., Brooks D.P. The pharmacology of fenoldopam. *Am.J.Hypertens.*, 1990, 3 (6 Pt 2), 116S-119S.
168. Mathur V.S., Swan S.K., Lambrecht L.J. et al. The effects of fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, on systemic and renal hemodynamics in normotensive subjects. *Crit. Care Med.*, 1999, 27 (9), 1832-7.
169. Bakris G.L., Lass N.A., Glock D. Renal hemodynamics in radiocontrast medium-induced renal dysfunction: A role for dopamine-1 receptors. *Kidney Int.*, 1999, 56 (1), 206-10.
170. Tumlin J.A., Wang A., Murray P.T., Mathur V.S. Fenoldopam mesylate blocks reductions in renal plasma flow after radiocontrast dye infusion: a pilot trial in the prevention of contrast nephropathy. *Am. Heart J.*, 2002, 143 (5), 894-903.
171. Kini A.A., Sharma S.K. Managing the high-risk patient: experience with fenoldopam, a selective dopamine receptor agonist, in prevention of radiocontrast nephropathy during percutaneous coronary intervention. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2001, 2. Suppl 1, S19-25.
172. Kini A.S., Mitre C.A., Kamran M. et al. Changing trends in incidence and predictors of radiographic contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention with use of fenoldopam. *Am.J.Cardiol.*, 2002, 89 (8), 999-1002.
173. Kini A.S., Mitre C.A., Kim M. et al. A protocol for prevention of radiographic contrast nephropathy during percutaneous coronary intervention: effect of selective dopamine receptor agonist fenoldopam. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2002, 55 (2), 169-73.
174. Madyoon H. Clinical experience with the use of fenoldopam for prevention of radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Rev. Cardiovasc. Med.*, 2001, 2 Suppl 1, S26-30.
175. Madyoon H., Croushore L. Use of fenoldopam for prevention of radiocontrast nephropathy in the cardiac catheterization laboratory: a case series. *J. Interv. Cardiol.*, 2001, 14 (2): 179-85.
176. Madyoon H., Croushore L., Weaver D., Mathur V. Use of fenoldopam to prevent radiocontrast nephropathy in high-risk patients. *Catheter. Cardiovasc. Interv.*, 2001, 53 (3), 341-5.
177. Stone G.W., McCullough P.A., Tumlin J.A. et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA*, 2003, 290 (17), 2284-91.
178. Gupta R.K., Kapoor A., Tewari S. et al. Captopril for prevention of contrast-induced nephropathy in diabetic patients: a randomised study. *Indian Heart J.*, 1999, 51 (5), 521-6.
179. Levin E.R., Gardner D.G., Samson W.K. Natriuretic peptides. *N.Engl.J.Med.*, 1998, 339 (5), 321-8.
180. Kurnik B.R., Weisberg L.S., Askenase A.D., Kurnik P.B. Mannitol stimulates atrial natriuretic peptide release in humans. *Am.J.Kidney Dis.*, 1991, 17 (1), 62-8.
181. Clark B.A., Kim D., Epstein F.H. Endothelin and atrial natriuretic peptide levels following radiocontrast exposure in humans. *Am.J.Kidney Dis.*, 1997, 30 (1), 82-6.
182. Rahman S.N., Kim G.E., Mathew A.S. et al. Effects of atrial natriuretic peptide in clinical acute renal failure. *Kidney Int.*, 1994, 45 (6), 1731-8.
183. Allgren R.L., Marbury T.C., Rahman S.N. et al. Anaritide in acute tubular necrosis. Auriculin Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *N.Engl.J.Med.*, 1997, 336(12), 828-34.
184. Lewis J., Salem M.M., Chertow G.M. et al. Atrial natriuretic factor in oliguric acute renal failure. Anaritide Acute Renal Failure Study Group. *Am.J.Kidney Dis.*, 2000, 36 (4), 767-74.
185. Kurnik B.R., Allgren R.L., Genter F.C. et al. Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am.J.Kidney Dis.*, 1998, 31 (4), 674-80.
186. Heyman S.N., Clark B.A., Kaiser N. et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J. Am. Soc. Nephrol.*, 1992, 3 (1), 58-65.
187. Heyman S.N., Clark B.A., Cantley L. et al. Effects of ioversol versus iothalamate on endothelin release and radiocontrast nephropathy. *Invest. Radiol.*, 1993, 28 (4), 313-8.
188. Fujisaki K., Kubo M., Masuda K. et al. Infusion of radiocontrast agents induces exaggerated release of urinary endothelin in patients with impaired renal function. *Clin. Exp. Nephrol.*, 2003, 7 (4), 279-83.
189. Oldroyd S.D., Haylor J.L., Morcos S.K. Bosentan, an orally active endothelin antagonist: effect on the renal response to contrast media. *Radiology*, 1995, 196(3), 661-5.
190. Brooks D.P., DePalma P.D. Blockade of radiocontrast-induced nephrotoxicity by the endothelin receptor antagonist, SB 209670. *Nephron*, 1996, 72 (4), 629-36.
191. Pollock D.M., Polakowski J.S., Wegner C.D., Opgenorth T.J. Beneficial effect of ETA receptor blockade in a rat model of radiocontrast-induced nephropathy. *Ren. Fail.*, 1997, 19 (6), 753-61.
192. Wang A., Holcslaw T., Bashore T.M. et al. Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int.*, 2000, 57 (4), 1675-80.

