

Лечение пациентов с риском развития контраст-индуцированной нефропатии

Симпозиум ECR, 9 марта 2003 г., воскресенье, 10.30-12.00

Центр Австрия, комната F1

Приветственное обращение председателя Симпозиума профессора Ярл А. Якобсена

Уважаемый коллега!

Добро пожаловать на симпозиум ECR-2003 Amersham Health "Лечение пациентов с риском развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН)".

Для тех, кто работает ежедневно с рентгеноконтрастными препаратами, это очень волнующий момент. Недавние исследования доказали, что теперь у нас есть возможность сделать реальный выбор контрастного средства для наших пациентов, и это шанс снизить риск развития КИН, увеличить безопасность препаратов в отношении сердечной деятельности и сделать процедуру введения инъекции более комфортной.

Поэтому мы решили сконцентрировать наше обсуждение на вопросах клинического лечения пациентов, имеющих риск развития КИН. Мне очень приятно представить вам выступления трех участников симпозиума, имеющих обширный клинический и исследовательский опыт в этой области, и представляемые сообщения, я уверен, будут ярким событием нашего собрания.

Я надеюсь, делегаты этого образовательного форума получат возможность всесторонне рассмотреть вопрос КИН, а также обсудить достижения в профилактике этого тяжелого состояния.

*Профессор Ярл А. Якобсен,
университет Осло, Норвегия.*

Лечение пациентов с риском развития контраст-индуцированной нефропатии

Симпозиум ECR

Воскресенье, 9 марта 2003 г.

Центр Австрия, комната F1

- | | |
|-------------|---|
| 10.30-10.35 | Приветствие и вводная часть
Профессор Ярл А. Якобсен,
университет Осло, Норвегия |
| 10.35-11.00 | Общие вопросы по основной проблеме
Профессор Фульвио Стакул,
университет Триеста, Италия |
| 11.00-11.25 | Как предотвратить контраст-индуцированную нефропатию (КИН)
Д-р Самех Моркос,
университет Шеффилда,
Великобритания |
| 11.25-11.50 | Роль контрастного вещества (КВ)
Профессор Питер Аспелин,
университет Худдинге, Швеция |
| 11.50-12.00 | Обсуждение |

Клиническая проблема контраст-индуцированной нефропатии (КИН)

*Профессор Фульвио Стакул
Триест, Италия*

Фульвио Стакул получил квалификацию специалиста в области рентгенологической диагностики в университете Триеста в 1982 году. Он был назначен консультантом-рентгенологом в Институте рентгенологии университета Триеста в 1990 г., и в 1998 году возглавил отделение ультразвуковой диагностики.

Д-р Стакул написал более 150 статей по методам диагностики в рентгенологии, рентгеноконтрастными средствами, урорентгенологии, обследованию сосудов, ультразвуковым исследованиям и рентгенологической диагностике во время оперативного вмешательства. Он выступал на более чем 140 национальных и международных форумах.

В настоящее время д-р Стакул является Секретарем журнала Итальянского общества медицинской рентгенологии и членом нескольких научных обществ, в том числе Европейского общества урогенитальной рентгенологии, Комитета безопасности контрастных средств и Научной редакционной коллегии Европейской рентгенологии.

За последние 30 лет йодсодержащие контрастные вещества (КВ) стали чаще использовать при проведении диагностических и операционных процедур: ежегодно применяется около 60 миллионов доз во всем мире. Увеличивается количество пациентов, имеющих риск развития контраст-индуцированной нефропатии (КИН), а лечение нефротоксических реакций – одно из самых дорогостоящих (1).

КИН обычно определяется как нарушение почечной функции, которое характеризуется повышением концентрации сывороточного креатинина более чем на 25 %, или на 0,5 мг/дл (44 мкмоль/л) по сравнению с первоначальным показателем, в течение трех дней после введения КВ, при отсутствии альтернативной этиологии. Число случаев развития КИН, сообщаемых в отчетах, изменяется в зависимости от определения и типа группы по составу пациентов: от менее 5 % среди тех, кто не имеет факторов риска, и до 20-30 % среди пациентов группы риска (2, 3). Но в клинической практике количество таких случаев может недооцениваться, поскольку концентрация креатинина в сыворотке не является чувствительным показателем почечной функции у пациентов, не имеющих почечных заболеваний, и поэтому больным не всегда проводится тестирование функции почек до и после проведения процедур обследования.

Почечная недостаточность, вызываемая контрастными средствами, обычно носит временный характер и не вызывает олигурии, и концентрация сывороточного креатинина возвращается к исходному уровню в течение 7-10 дней. Но у некоторых пациентов, особенно из группы высокого риска, КИН может принимать форму острой почечной недостаточности (ОПН), при которой возможно развитие олигурии в течение 24 часов после введения контрастного препарата и повышение уровня сывороточного креатинина более чем на 5 мг/дл (440 мкмоль/л), при этом назначается проведение диализа.

Обычно КИН (после инъекции ионных препаратов) рассматривалась как одна из трех основных причин острой почечной недостаточности, развивающейся в больничных условиях примерно у 12 % пациентов (2). Но остается спорным вопрос, всегда ли это происходит после применения неионных препаратов, широко используемых в настоящее время (3).

Клиническая сложность КИН может быть сведена к минимуму, если выявлять пациентов группы риска. Процент тех, кто имеет высокий риск, всегда составлял примерно 3,5-15,5 % (4). Несколько независимых факторов риска, связанных непосредственно с пациентом или процедурой, могут повышать вероятность и степень КИН. Наиболее возможным фактором риска является указание на почечную недостаточность в анамнезе, и это усиливает риск КИН более чем в 20 раз. Риск КИН увеличивается, если уровень сывороточного креатинина превышает исходный показатель на 106 мкмоль/л (6). Остается вопрос, является ли сахарный диабет независимым фактором риска (3, 7). Но пациенты с диабетом и почечной недостаточностью в анамнезе имеют самый высокий риск. В одном исследовании КИН на-

блюдалось у 0,6 % пациентов с диабетом и нормальной почечной функцией, у 5,7 % пациентов с почечной недостаточностью только, и у 19,7 % пациентов с диабетом и почечной недостаточностью одновременно (5). В другом исследовании у 50 % больных с диабетической нефропатией и клиренсом креатинина ниже 30 мл/мин отмечено повышение концентрации сывороточного креатинина на 25 %, и 12 % из них был назначен диализ (8). К другим возможным факторам риска, связанным с пациентом, относятся: дегидратация, возраст, сердечная недостаточность, указание на КИН в анамнезе и одновременное введение нефротоксичных препаратов. Среди факторов риска, связанных с контрастными средствами, имеют значение: доза контрастного препарата, его осмолярность, наличие и тип предыдущей инъекции КВ и путь введения препарата (внутриартериальная инъекция вызывает больший риск). Степень, при которой все эти факторы представляют риск для пациента, не имеющего нарушений почечной функции, не установлена.

В целом, по общему признанию, КИН является проблемой в клинической практике. Это явление требует больших финансовых затрат, длительной госпитализации и часто – проведения диализа. Вероятность развития КИН можно сократить, если вовремя выявлять пациентов с риском развития нефропатии и контролировать их уровень гидратации, по возможности, снижать дозу вводимого средства, а также применять контрастные препараты с более благоприятным профилем действия в отношении почечной системы.

Литература

1. 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: 1089-95.
2. Scherberich J.E. Influence of contrast media on organs and vessels. Springer-Verlag; New York, USA; 1993.
3. Morcos S.K., Thomsen H.5, Webb J.A.W. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report, *fur Radio/* 1999; 9: 1602-13.
4. Kramer B., Kammerl M., Schweda F., Schreiber M. A primer in radiocontrast-induced nephropathy. *NephrolDialTransplant* 1999; 14: 2830-4.
5. Rudnick M.R., Coidfarb S., Wexler L., et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
6. 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: 119-24.
7. Waybill M.M. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention, *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3-9.
8. 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: 615-20.

Общие методики снижения риска развития нефропатии

*Д-р Самех Моркос
Шеффилд, Великобритания*

Самех Моркос был назначен Консультантом-рентгенологом в Северной больнице общего профиля в Шеффилде в 1983 г., он является почетным лектором-клиницистом университета Шеффилда.

Д-р Моркос в настоящее время Секретарь-казначей Европейского общества урогенитальных рентгенологических исследований и Секретарь Комитета по безопасности рентгеноконтрастных средств. Он возглавляет научный подкомитет по урогенитальным исследованиям Европейского конгресса рентгенологии (2002-3) и является ассоциативным редактором Британского журнала рентгенологии.

В исследованиях, проводимых доктором Моркосом, изучаются механизмы, вызывающие побочные эффекты контрастных препаратов. В результате появилось новое направление в патофизиологии нефротоксичности рентгеноконтрастных препаратов. Д-р Моркос – автор многих научных работ. Он получил Памятный приз Флуда (1993 г.) и приз Барклая Британского института рентгенологии (1997 г.).

Несмотря на то что в результате эволюции профиля безопасности рентгеноконтрастных веществ (КВ) снизилась вероятность развития побочных эффектов, для пациентов с нарушением почечной функции нефротоксичность все еще остается серьезной клинической проблемой. Первым шагом к снижению риска нефропатии, вызываемой КВ, стало выявление пациентов группы риска. Практика измерения сывороточного креатинина до проведения процедуры и интерпретации ее результатов варьируется. Желательно выработать общий подход и методы стандартизации (1). Пациенты риска могут быть выявлены путем проведения опроса (2). Если необходимо вводить КВ, они должны применяться как можно реже и в минимальной дозе (3). Соотношение между дозой и риском развития нефропатии связано, вероятно, с почечным порогом, определяемым скрытой почечной функцией, а не линейной (4). Необходимо проводить мониторинг уровня сывороточного креатинина у пациентов группы риска до и после обследования, а также не допускать сопутствующего введения других нефротоксичных препаратов, как, например, нестероидных противовоспалительных средств и химиотерапевтических препаратов.

Новое понимание патогенеза КИН породило множество методик проведения профилактики. Одной из наиболее распространенных является проведение гидратации, которая, как показали исследования у животных, может подавлять функциональные и патологические нарушения КИН. Сравнительная эффективность разных средств гидратации всесторонне не изучалась. Но последнее исследование у 1620 пациентов, которым проводилось коронарное ангиопластическое обследование, показало, что изотоничная гидратация 0,9 % раствором намного эффективнее по сравнению с гидратацией с использованием полуизотоничного раствора (5).

Несмотря на то что это снижает концентрацию КВ в плазме, профилактически проводимый гемодиализ не уменьшает риск развития КИН (6). Такие диуретики, как фуросемид, которые, как известно, снижают медуллярную ишемию, не показали эффективности в контрольных исследованиях, и их применение в общем порядке не рекомендуется (7). Активация рецептора DA-1 допамина повышает кровоток в почках, но результаты исследования концентрации допамина довольно противоречивы, может быть, вследствие неспецифической стимуляции других рецепторов, кроме DA-1. Это защищает функцию почек у пациентов, не имеющих диабета (7). Более определенные свидетельства селективности агониста DA-1 фенолдопама могут быть получены в проводимом в настоящее время исследовании (8).

Аденозин, сужающий сосуды почек (почечный вазоконстриктор), по предположению, участвует в патогенезе КИН, но результаты показали, что антагонисты аденозина, теofilлин и аминофиллин тоже показывали противоречивые результаты (7). Также еще предстоит установить полезность атриального натриуретического пептида (который повышает кровоток в почках) и антагонистов эндотелина (сужающего сосуды) (7). Недостаточное продуцирование почечных про-

стагландинов может являться фактором КИН, и инфузия 20 нг/кг/мин простагландина E1 в испытании значительно уменьшала риск повышения концентрации сывороточного креатинина после введения контрастного средства (9). Но из-за побочных эффектов – например, гипотензии и тахикардии, парентерально вводимый простагландин E1 не может широко использоваться в клинической практике.

Изучались также результаты профилактического применения перорально вводимого антиоксидантного N-ацетилцистеина пациентам с почечной недостаточностью, исходя из предположения, что реактивный кислород участвует в КИН. У 83 человек, которым проводилась компьютерная томография, нефропатия была отмечена только у 2 % пациентов из группы, в которой вводили ацетилцистеин, и у 21 % пациентов – контрольной группе (10). После введения ацетилцистеина также сократилось количество случаев развития нефропатии у 54 пациентов, у которых применяли более высокие дозы контрастных средств при катетеризации сердца (8 % в группе сравнения и 45 % в группе плацебо) (11). Но в трех других испытаниях, где применялся ацетилцистеин, не отмечалось значительного сокращения случаев КИН (12-14), поэтому эффективность этого препарата остается невыясненной.

КИН – это очень распространенная проблема у пациентов с почечной недостаточностью в анамнезе. Европейское общество урогенитальной рентгенологии (ESUR) опубликовало инструкции по профилактике КИН (15). В качестве общих мер снижения риска развития нефропатии в настоящее время проводится только гидратация, и в дальнейшем необходимо продолжать исследования для определения эффективности других профилактических мер. Кроме того, селекция специфического КВ, особенно у пациентов риска, может значительно снизить риск возникновения нефропатии.

Литература

1. Lee J.K., Warshauer D.M., Bush W.H. Jr., McClennan B.L., Choyke P.L. Determination of serum creatinine level before intravenous administration of iodinated contrast medium. A survey. *Invest Radiol* 1995; 30: 700-5.
2. Choyke P.L., Cady J., De Pollar S.L., Austin H. Determination of serum creatinine prior to iodinated contrast media: is it necessary in all patients? *Tech Urol* 1998; 4: 65-9.
3. 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: 649-52.
4. Stouffer C.A., Sheahan R.C., Lenihan D.J., Agrawal M., George A. Contrast induced nephropathy after angiography. *Am J Med Sci* 2002; 323: 252-8.
5. Mueller C., Buerkle G., Buettner H.J., Petersen J., Perruchoud A.P., Eriksson U., 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: 329-36.
6. 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: 323-6.
7. Waybill M.M., Waybill P.N. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention, *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3-9.
8. Stone G.W., Tumlin J.A., Madyoon H., Lepor N.E., McCullough P.A., Mathur V.S., et al. Design and rationale of CONTRAST - a prospective, randomized, placebo-controlled trial of fenoldopam mesylate for the prevention of radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2001; 2 (Suppl 1): S31-6.
9. Sketch M.H., Whelton A., Schollmayer E., Koch J.A., Bernink M., Woltering F., et al. Prevention of contrast media-induced renal dysfunction with prostaglandin E₂: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Am J Therap* 2001; 8: 155-62.
10. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Lierbermann D., Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
11. 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: 356-8.
12. AUaqaband S., Tumuluri R., Malik A.M., Gupta A., Volkert P., Shalev Y., et al. Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57: 279-83.
13. Durham J.D., Caputo C., Dokko J., Zaharakis T., Pahlavan M., Keltz J., et al. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202-7.
14. Briguori C., Manganeli F., Scarpato P., Elia P.P., Golia B., Riviezzo G., et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298-303.
15. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A.W. and members of the Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital Radiology (ESUR). Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-13.

Использование изоосмолярных контрастных средств для снижения риска возникновения нефропатии

*Профессор Питер Аспелин
Стокгольм, Швеция*

Питер Аспелин проходил обучение в университетском госпитале в Мальме в 1970 г. и был профессором этого университета в течение 13 лет. В июле 1989 г. он стал профессором отделения диагностической рентгенологии, больницы Института Каролинска при университете Худдинге. Позже профессор Аспелин был заместителем декана Медицинской школы в Институте Каролинска, а затем с 1995 по 2001 гг., вице-президентом Института.

Профессор Аспелин проводил исследования по контрастным препаратам с 1972 г. Он написал более 140 научных статей. В своих исследованиях он уделяет особое внимание разработке неионных контрастных средств, изучению их эффективности при обследовании и побочных эффектах у пациентов.

Нефропатия, вызываемая контрастными веществами (КВ) возникает почти у 50 % пациентов высокого риска – например, у страдающих почечной недостаточностью и/или сахарным диабетом (1). Различные классы КВ могут создавать разный риск возникновения нефропатии, вызываемой применением контрастных средств. Поскольку нарушение почечной функции вследствие приема контрастных препаратов в основном проявляется в диуретическом и гипертоническом эффекте, который связан с осмолярностью препарата. И неудивительно, что высокоосмолярные контрастные средства связывают с высоким риском, низкоосмолярные средства с умеренным риском и изоосмолярные – с небольшим риском развития почечной недостаточности (2-4).

Йодиксанол – неионное димерное рентгеноконтрастное средство, изоосмолярное крови при всех концентрациях. Риск возникновения нефротоксичности, связанный с введением йодиксанола, изучался у пациентов с различной степенью риска КИН, в том числе у лиц, имеющих и не имеющих почечную недостаточность, а также в сочетании почечной недостаточности и сахарного диабета. Анализ ранних исследований, в которых сравнивался йодиксанол с низкоосмолярными контрастными средствами у лиц с нормальной почечной функцией или с легким нарушением, не выявил значительных преимуществ йодиксанола перед другими средствами (4-5). Но небольшое количество КИН у пациентов с нормальной почечной функцией вряд ли может выделить контрастное средство из целого ряда только по предполагаемому воздействию на почки. У пациентов высокого риска развития КИН (у лиц с почечной недостаточностью, в сочетании с сахарным диабетом и без диабета) отмечены более важные результаты.

В исследовании Чалмерса и Джексона (3) 124 пациентам с почечной недостаточностью (критерий включения в исследование: концентрация сывороточного креатинина [SCr] > 150 ммоль/л) проводилась почечная и/или периферийная ангиография. Из них 34 человека с сахарным диабетом получали йодиксанол или низкоосмолярный йогексол. В этом исследовании у 15 % пациентов, получавших йодиксанол, отмечено повышение сывороточного креатинина более чем на 10 % через неделю после проведения процедуры (по сравнению с 31 % пациентов, получавших йогексол) ($p < 0,05$) (3). Это исследование показывает, что для пациентов с почечной недостаточностью (средний базовый уровень SCr – 280 ммоль/л), большинство из которых имеет и сахарный диабет, йодиксанол по сравнению с йогексом обладает более предпочтительным профилем безопасности в отношении почечной системы.

Более низкая нефротоксичность изоосмолярных рентгеноконтрастных средств по сравнению с низкоосмолярными контрастными средствами была продемонстрирована у пациентов, имеющих более высокий риск КИН, т. е. у тех, кто имеет нарушение функции почек и сахарный диабет. В исследовании NERHRIC оценивались результаты обследования 129 пациентов со стабильным диабетом. Критерии участия пациентов включали в себя: SCr 133-308 ммоль/л – для мужчин и 115-308 ммоль/л – для женщин, или показатель клиренса креатинина ≥ 60 мл/мин (6). Рандомизированным методом пациенты отбирались для введения им йодиксанола 320 мг йода (I)/мл или йогексола 350 мг I/мл во время проведения коронарной или аортофemorальной ангиографии. Йодиксанол по сравнению с йогексолом вызывал значительно более низкие пиковые концентрации креатинина в течение первых трех дней после процедуры ($11,2 \pm 19,4$ ммоль/л против $48,2 \pm 87,0$ ммоль/л, $p = 0,001$). Среднее изменение SCr в период с 0 по 7 день было намного ниже в группе йодиксанола (6,3 ммоль/л), чем в группе йогексола (21,4 ммоль/л, $p = 0,003$), и у меньшего количества пациентов, получавших йодиксанол, по сравнению с теми, кто получал йогексол (3,1 % против 26,2 %), наблюдалось повышение SCr $>44,2$ ммоль/л ($p = 0,001$). Концентрация сывороточного креатинина повышалась более чем на 88,4 ммоль/л у 15,4 % пациентов, которым вводили йогексол, но ни у одного человека в группе йодиксанола ($p = 0,001$). Пациенты, которые получали йодиксанол, имели в 11 раз меньше вероятность развития КИН, определяемую как повышение SCr $>44,2$ ммоль/л, чем пациенты, получавшие йогексол. Более высокий базовый показатель SCr в этой группе по сравнению с группой йодиксанола связывают и с более высоким пиковым значением SCr в период с 0 по 3 день. Было зафиксировано 13 побочных реакций в группе йодиксанола и 29 – группе йогексола, и все семь тяжелых реакций в результате применения КВ, наблюдались только у пациентов йогексола.

Результаты исследования NERHRIC демонстрируют, что йодиксанол значительно снижает риск развития КИН у пациентов "риска", т. е. у лиц с почечной недостаточностью и сахарным диабетом. Общий риск развития нефропатии в этой группе пациентов был ниже, чем у участников предыдущего исследования, в котором применяли только низкоосмолярные средства у пациентов риска, а также он был ниже или примерно такой же по сравнению с результатами тех исследований, где использовали сильные профилактические средства, как, напри-

мер, фенолдопам или N-ацетилцистеин в комбинации с низкоосмолярным средством (2-8 % (7-9)). Использование йодиксанола у пациентов группы риска снижает риск развития КИН без применения дополнительных профилактических средств.

Литература

1. Waybill M.M., Waybill P.N. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12: 3-9.
2. Rudnick M.R., Coldfarb S., Wexler L., Ludbrook P.A., Murphy M.J., Halpern E.F., et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomised trial. *Kidney Int* 1995; 47: 254-61.
3. Chalmers N., Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Brit J Radiol* 1999; 72: 701-3.
4. Berg K.J. Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34: 317-22.
5. Crynne B.H., Nossen J.O., Bolstad B., Borch K.W. Main results of the first comparative clinical studies on Visipaque. *Acta Kardiol* 1995; 36: 265-70.
6. Aspelin P., Aubrey P., Fransson S-G, Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-9.
7. Tepel M., van der Giet M., Schwarzfeld C., Laufer U., Lierbermann D., Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180-4.
8. 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.
9. 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: 356-8.