

Nefropatia da mezzo di contrasto: patogenesi e strategie preventive

Rassegna della letteratura

Contrast medium-induced nephropathy: pathogenesis and preventive measures

A review of the literature

Summary

Contrast-induced nephropathy (CIN) is an iatrogenic disorder due to contrast medium administration. CIN is an important cause of hospital-acquired acute renal failure. Patients with both diabetes mellitus and renal impairment are at the highest risk. The pathophysiology involves activation of the tubulo-glomerular feedback and vasoactive mediators such as renin-angiotensin-2, adenosine, ADH, etc. No effective treatment exists for this iatrogenic disorder; hence, preventive measures remain the key strategy. The risk of CIN can be reduced by the use of non ionic, low or isoosmolar, contrast material, adequate hydration-alkalinization and prophylactic pharmacological measures. In patients with chronic renal failure who are undergoing arteriography (e.g., coronary angiography, angioplasty), periprocedural hemofiltration appears to be effective in preventing further renal damage due to contrast agent. This literature review article is particularly focused on both the pathophysiological mechanisms and preventive measures.

Alberti C. Contrast medium-induced nephropathy: pathogenesis and preventive measures. A review of the literature. *Trends Med* 2007; 7(3):131-141.

© 2007 Pharma Project Group srl

Key words:
**kidney
 acute renal failure
 contrast media
 nephrology
 radiology**

Può sembrare paradossale che, parallelamente al miglioramento, negli ultimi decenni, del profilo di tollerabilità dei mezzi di contrasto (MdC), si siano accentuati gli interessi di studio nei confronti della loro potenziale nefrotossicità. Concorrono a spiegare l'apparente contraddizione l'affinamento, da un lato, della ricerca, sempre più minuziosa e microsettoriale, intesa ad approfondire la comprensione dei diversi meccanismi nefrolesivi dei MdC e, d'altro lato, il crescente fervore di lavori volti a sviluppare efficaci strategie di prevenzione del danno renale da MdC (contrast-induced nephropathy, CIN). Inoltre, il consumo di MdC, lungi dal ridursi data la disponi-

bilità attuale di tecniche diagnostiche alternative, in parecchie circostanze, alle contrastografie (ecotomografia, risonanza magnetica, medicina nucleare), è progressivamente aumentato sia per la più estensiva adozione di procedure radio-interventistiche mininvasive in varie patologie chirurgiche, prevalentemente vascolari, sia per il più ampio ricorso, in tomografia computerizzata, al "contrast enhancement" finalizzato ad una maggior sensibilità e specificità diagnostica. Guidata, nel suo impianto espositivo, da criteri di estrema concisione, questa rassegna della letteratura sulla CIN ne sottolinea, in particolare, i diversi aspetti patogenetici e le varie strategie preventive.

 **Contardo Alberti, MD**
 Via Boves 17/E
 12011 Borgo S. Dalmazzo (Italy)
 Tel. 335/6948342

Nefropatia da mezzi di contrasto organoiodati: epidemiologia e fattori di rischio

E' definito così il danno renale acuto che, entro 3 giorni dalla somministrazione intravascolare di MdC, determini incremento della creatinemia eguale o superiore al 25% dei valori basali o, in termini assoluti, a 0.5 mg/dL (44 $\mu\text{mol/L}$)¹.

Le stime d'incidenza della CIN si collocano in un range

molto ampio a seconda dei criteri di monitoraggio, sistematico o riservato a situazioni critiche, prima o/e dopo la procedura contrastografica, ed in riferimento al variabile intreccio di fattori di rischio correlati al MdC e condizioni predisponenti del soggetto sottoposto alla contrastografia. Rientrano tra i primi: proprietà chimico-fisiche del MdC e modalità di somministrazione (arteriosa o venosa, per bolo rapido o per infusione a goccia, quantità iniettata, interval-

lo tra procedure contrastografiche consecutive). Dei quattro gruppi di MdC organoiodati - *monomeri* e *dimeri*, *ionici* o *non ionici* (tabella 1) - i non ionici presentano caratteristiche pressoché ottimali di tollerabilità biologica. La differenza di nefrotossicità tra MdC ionici e non ionici risulta più significativa in condizioni di insufficienza renale cronica; in tale circostanza, infatti, l'incidenza di CIN può raggiungere il 27% dei casi a seguito dell'impiego di MdC

Tabella 1. Profilo chimico-fisico dei mezzi di contrasto uroangiografici organoiodati.

Monomeri	
Ionici (<i>iotalamato, iodamide, ioglicato</i>)	Non ionici (<i>iopamidolo, iohexolo, iomeprolo, ioversolo, iopentolo, iobitridolo, iopromide</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • efficacia contrastografica: atomi di iodio/molecole di dissociazione=3/2=1.5 • alta osmolalità: 1500-2000 mOsm/Kg H₂O • espressione di ioni, da dissociazione molecolare, donde interazioni elettriche con potenziali di membrana cellulari • limitata riduzione della lipofilia molecolare (presenza di soli 3 ossidrilili, atti a conferire idrofilia alla molecola) 	<ul style="list-style-type: none"> • efficacia contrastografica: atomi di iodio/molecole di dissociazione=3/1=3 • bassa osmolalità: 500-800 mOsm/Kg H₂O • non espressione di ioni, data l'indissociabilità molecolare • soddisfacente riduzione della lipofilia molecolare (presenza di 5÷6 ossidrilili)
Dimeri	
Ionici (<i>ioxaglato</i>)	Non ionici (<i>iodixanolo</i>)
<ul style="list-style-type: none"> • efficacia contrastografica: atomi di iodio/molecole di dissociazione=6/2=3 • bassa osmolalità: 577 mOsm/Kg H₂O • espressione di ioni, donde interazioni elettriche con potenziali di membrana cellulari • biotossicità (chemiotossicità intrinseca molecolare + osmotossicità + interazioni elettriche) poco inferiore a quella dei monomeri ionici e nettamente superiore a quella dei monomeri non ionici 	<ul style="list-style-type: none"> • efficacia contrastografica: atomi di iodio/molecole di dissociazione=6/1=6 • molecola, di per sé, iposmolale rispetto al plasma; l'isosmolalità (290 mOsm/Kg H₂O) è ottenuta aggiungendo soluzione bilanciata di sodio e calcio • non espressione di ioni, data l'indissociabilità molecolare • ottima riduzione della lipofilia molecolare (presenza di 9 ossidrilili) ma elevata viscosità. L'effetto combinato della notevole viscosità e della isosmolalità può determinare prolungamento del tempo di transito nel microcircolo ed anche nel tubulo renale. La viscosità è riducibile al 50% se il preparato è preriscaldato a temperatura corporea.

Tabella 2. Fattori di rischio per l'insorgenza di nefropatia contrastografica.**Condizioni correlate al paziente**

- età avanzata (>75 anni)
- insufficienza renale
- diabete mellito, specie se associato ad insufficienza renale
- disidratazione: condizione di rischio di per sé e cofattore aggravante il rischio correlato ad altre condizioni
- ipovolemia (ipoperfusione renale): oltre che a disidratazione, è riferibile a scompenso cardiaco, cirrosi ascitogena, sindrome nefrosica
- ipotensione arteriosa
- trattamento concomitante con farmaci nefrotossici: aminoglicosidi, FANS, ciclosporina, cisplatino, ecc.

Condizioni correlate alle modalità della procedura contrastografica

- caratteristiche della molecola contrastografica: i mezzi di contrasto ionici sono potenzialmente più nefrotossici di quelli non ionici
- somministrazione intrarteriosa
- somministrazione in quantità elevata o ripetuta in esami consecutivi troppo ravvicinati nel tempo

ionici rispetto al 12.6% per uso di MdC non ionici²⁻⁷.

La farmacocinetica dei MdC è conforme ad un modello bi-compartimentale aperto, per passaggio diretto, senza diffusione endocellulare e metabolizzazione, dal pool emato-interstiziale al compartimento urinario, tramite il rene, che si configura come "target organ" emuntore: la maggior parte del MdC, iniettato in arteria o in vena, è eliminata dal rene (approssimativamente il 75% in quattro ore ed il 98% in ventiquattro ore), mentre una minima parte è dismessa per via epato-biliare, salivare, lacrimale e tramite il sudore⁴. La loro emivita plasmatica, in soggetti con normale filtrazione glomerulare, è di circa due ore, mentre risulta prolungata, anche fino a trenta ore, in caso di insufficienza funzionale renale. La concentrazione nel filtrato glomerulare è pari a quella plasmatica; nell'urina definitiva è, invece, 50÷100 volte superiore per effetto del riassorbimento tubulare di acqua, che è più accentuato per i MdC non io-

nici, in particolare dimerici, rispetto ai monomeri ionici, notevolmente osmoattivi^{4,7,8}.

La somministrazione intra-arteriosa, diagnostica o durante procedure radiointerventistiche, espone a maggior rischio di CIN, potendovi essere significativamente correlata nel 2÷10% di casi in assenza di insufficienza renale preesistente, e, molto più frequentemente, fino al 27% dei casi, in soggetti affetti da nefropatia cronica^{7,8}.

In riferimento alle *condizioni predisponenti proprie del soggetto sottoposto a contrastografia* (tabella 2), approssimazioni epidemiologiche depongono per assenza, pressoché totale, di incidenza di CIN in soggetti sani, a fronte di un suo significativo incremento, in funzione dei valori creatinemicici antecedenti la procedura contrastografica, in individui affetti da nefropatia cronica, specie se anche diabetici (tabella 3 e 4). Nel diabete mellito di tipo 2, infatti, varie alterazioni correlate alla malattia dismetabolica - microangiopatia, iperfibrinogenemia, disli-

pidemia, ipertensione arteriosa - accentuano il rischio di CIN^{1,3,6,9,10}.

In casistiche del Nord-America^{11,12}, la CIN costituisce, per frequenza, la terza causa di insufficienza renale acuta in soggetti ricoverati in ospedale - *hospital-acquired renal failure* - incidendo, peraltro, in modo rilevante (12.6%), tra le nefropatie da agenti chimici (MdC, glicole etilenico, idrocarburi alogenati, metalli pesanti, cisplatino, aminoglicosidi, FANS, ecc).

Patogenesi

Concorrono alla patogenesi della CIN diversi fattori variamente interconnessi, con effetti lesivi prevalenti sull'epitelio tubulare: alterazioni emodinamiche intrarenali, di tipo ischemico, atte ad indurre tubulonecrosi, e chemiotossicità del MdC, diretta o mediata dai ROS (reactive oxygen species), in grado di promuovere apoptosi delle cellule tubulari¹³⁻¹⁶.

Alla somministrazione di MdC osmoattivi conseguono

Tabella 3. Punteggio cumulativo dei vari fattori di rischio, quale criterio predittivo di nefropatia contrastografica. (Modificata da Mehran et al⁹).

Fattori di rischio		Punteggio
• età superiore a 75 anni		4
• ematocrito, <39% (uomo) o 36% (donna)		3
• creatininemia >1.5 mg/dL (133 µmol/L)		4
• filtrato glomerulare <60 ml/min/1.73 m ² sup. corp. (secondo l'entità del decremento)		2.40 ÷ 6
• diabete mellito		3
• scompenso cardiaco congestizio		5
• ipotensione arteriosa (P.A. < 80 mm Hg per 1 ora)		5
• ricorso a IABP, <i>intraortic balloon pump</i>		5
Somma dei punteggi parziali	Rischio di CIN	Rischio di dialisi
≤5	7.5	0.04
6 ÷ 10	14.0	0.12
11 ÷ 15	26.1	1.09
≥16	57.3	12.6

eventi emodinamici renali di tipo bipolare: iniziale fugace dilatazione arteriosa e, in sequenza, vasocostrizione mediata da varie sostanze (renina, angiotensina-2, endotelina, noradrenalina, adenosina, ecc) di durata correlata all'emivita plasmatica del MdC. Per i MdC osmoattivi, in particolare per i monomeri ionici, il maggior carico di sodio, assieme all'incremento del flusso urinario, a livello della macula densa, induce attivazione del *feed-back tubulo-glomerulare* che, con la mediazione della angiotensina-2 e dell'adenosina, comporta vasocostrizio-

ne glomerulare e, quindi, riduzione del filtrato glomerulare^{1,6,17}. Accentua tale effetto l'aumento della pressione idrostatica nella capsula di Bowmann, dovuta, per i MdC osmoattivi, ad ingorgo endoluminale tubulo-capsulare da sovraccarico (diuresi osmotica) e, per i dimeri isoosmolali, a rallentato transito tubulare della preurina, resa iperviscosa ed iperdensa dalle loro notevoli dimensioni molecolari e dall'assenza di diuresi osmotica. Inoltre, l'incremento della pressione idrostatica tubulare, ripercuotentesi, con effetti compressivi, sui vasi

arteriosi peritubulari, determina condizioni ischemiche con conseguenze ipoossiche critiche soprattutto nella zona midollare, dove la richiesta di ossigeno è più elevata a causa del trasporto attivo di sodio a livello del braccio ascendente spesso dell'ansa di Henle. Aggravano l'ischemia alterazioni emoreologiche microcircolatorie sostenute da *sludging* degli eritrociti che, raggrinziti ed irrigiditi dai MdC osmoattivi, perdono elasticità e scorrevolezza intravascolare^{1,6,13,17,18}.

L'endotelina viene rilasciata dalle cellule endoteliali, danneggiate dal MdC sia direttamente per effetti osmotici sia indirettamente tramite i ROS, la cui produzione, a livello dell'endotelio, è correlata alla chemiotossicità propria della molecola contrastografica¹⁹⁻²¹. Accentua le lesioni endoteliali il perossinitrito, risultante dal legame dell'anione superossido con l'ossido nitrico, la cui sintesi, da parte dell'endotelio, è finalizzata, in condizioni fisiologiche, alla vasodilatazione. Anche le cellule tubu-

Tabella 4. Incidenza di nefropatia contrastografica in rapporto a valori basali della creatininemia ed eventuale presenza di diabete mellito. (Dati dedotti da letteratura^{6,9,18,63}).

Creatininemia	Diabete mellito	Incidenza (%) di CIN
Normale	presente	prossima a 0
1.5 ÷ 4.0 mg/dL (133 ÷ 352 µmol/L)	assente	4 ÷ 10
idem	presente	10 ÷ 38
4.0 ÷ 5.0 mg/dL (352 ÷ 440 µmol/L)	anche se assente	>50

lari, segnatamente della branca ascendente spessa dell'ansa di Henle, quando siano danneggiate dal contatto col MdC presente nella preurina, elaborano, ad opera delle ossidasi del reticolo endoplasmatico liscio e mitocondriali, i ROS che, diffondendo, poi, nell'interstizio renale, intensificano la produzione di endotelina da parte dei vasi peritubulari, peggiorando l'ischemia e favorendo la tubulonecrosi^{20,21}.

L'attivazione del *processo apoptotico* delle cellule tubulari è riferibile sia ad interazione diretta del MdC con *death receptor* di superficie^{15,16} - via apoptotica estrinseca, recettore-dipendente - sia a meccanismi intrinseci cellulari - via apoptotica intrinseca, recettore-indipendente - innescati dalla ceramide, sfingolipide la cui sintesi è promossa, con la mediazione dei ROS sui lipidi di membrana, dai MdC, con l'eccezione dello iodixanolo²². La ceramide determina, da un lato, ridotta espressione di Bcl-2 (B cell Lymphoma-2), proteina antiapoptotica, assieme a decremento di Akt fosforilata, fattore promotivo, e, per altro verso, attivazione della cascata caspasi 9→3, mediata da Bax (Bcl-2 associated-x-protein). Viene, comunque, ipotizzato che la ceramide possa anche attivare i "death receptor" delle cellule tubulari - via apoptotica estrinseca - con la mediazione del TNF- α (tumor necrosis factor- α). In prospettiva finora soltanto speculativa, gli inibitori della ceramide-sintetasi potrebbero trovare impiego nella prevenzione della CIN^{22,23}.

Per spiegare la patogenesi della CIN sono stati adottati anche *meccanismi immunotossici*, nei quali il MdC o/e la ce-

ramide si configurerebbero come apteni atti a legare proteine autologhe "carrier" con valenza antigenica. Ai meccanismi immunomediati di tipo adattativo, antigene-dipendenti, in grado di alterare l'equilibrio tra T-cell helper (immuno-attivatrici) e T-cell suppressor (immuno-inibitrici), se ne aggiungono altri di tipo innato, antigene-indipendente, con liberazione, a livello interstiziale, sotto stress ossidativo per eccesso di ROS, di citochine, interferon- γ e con attivazione del complemento²⁴.

La CIN è patogeneticamente correlabile pure a *tubulopatia ostruttiva*, realizzata da precipitati proteici intratubulari, costituiti da mucoproteina di Tamm-Horsfall complessata con MdC e da materiale cellulare necrotico^{3,4,18}.

Clinica

Nella maggior parte dei casi, la CIN non emerge in ambito clinico in quanto asintomatica (assenza di oliguria, in particolare) ed è reversibile nell'arco di 7÷10 giorni. Soltanto la sistematica sorveglianza di laboratorio nei giorni immediatamente successivi a procedure contrastografiche consente, per confronto con i valori anteriori della creatinemia, uno screening attendibile sotto il profilo diagnostico ed epidemiologico²⁵. L'acme d'incremento creatinimico si colloca, solitamente, a 3÷4 giorni dalla contrastografia. Stime più precise della funzionalità renale possono essere dedotte dalla determinazione del GRF (glomerular filtration rate). Quando non siano disponibili le urine delle 24 ore, l'applicazione della formula di Cockcroft-Gault

[Clearance creatinina = k (140 - età) \times peso corporeo/creatininemia ($\mu\text{mol/L}$)], dove k è uguale a 1.23 per l'uomo e 1.04 per la donna, o MDRD (Modification of Diet in Renal Diseases), non offre dati del tutto affidabili, specie in caso di insufficienza renale lieve o moderata, se confrontata col dosaggio plasmatico della cistatina-C; tale proteina basica non glicosilata, biologicamente inerte, prodotta incessantemente dalle cellule nucleate, essendo liberamente filtrata dal glomerulo e venendo quasi totalmente riassorbita e metabolizzata dal tubulo prossimale, è idonea a definire, con buona approssimazione, il GRF. Indicativo di riduzione del filtrato glomerulare è pure l'incremento della concentrazione sierica di β_2 -microglobulina o della frazione libera dello RBP (retinol binding protein).

Rara l'uremia grave. Incrementi della creatinemia superiori a 5 mg/dL presuppongono danni renali preesistenti². Da valutazioni metanalitiche risulta che nessun soggetto con valori preprocedurali di GRF superiori a 47 mL/min è incorso in insufficienza renale acuta così grave da richiedere l'emodialisi^{6,18}.

L'oliguria (diuresi inferiore a 500 mL/die) si manifesta soltanto in un terzo dei casi di CIN²³.

La proteinuria è sovente modesta ma la sua completa assenza, a fronte di eventuale oliguria, deve far sospettare una patologia primitivamente extrarenale mentre, se massiva (oltre 2 g/L), deve orientare per trombosi della vena renale o per glomerulonefrite. Frequente, invece, la microproteinuria (eliminazione uri-

naria di proteine a peso molecolare <45 kD, tra cui la β_2 -microglobulina), che consegue alla somma di alterazioni glomerulari (interazioni elettriche dei MdC ionici con i proteoglicani-anioni della membrana glomerulare) e ridotto riassorbimento tubulare prossimale delle microproteine presenti nel filtrato glomerulare; secondo alcune osservazioni, risulterebbe minore con l'impiego di dimeri non ionici⁴.

L'enzimuria, quasi sempre limitata alla fosfatasi alcalina ed alla N-acetil- β -glucosidasi, è, di solito, lieve e cessa entro 48 ore dalla somministrazione del MdC¹². L'eliminazione urinaria di N-acetil- β -glucosidasi, espressione di lesione lisosomica, è minore quando si impiegano dimeri non ionici, pur essendo questi responsabili di più consistente vacuolizzazione delle cellule tubulari rispetto ai monomeri ionici o non ionici^{12,13,17,26}. Tuttavia la vacuolizzazione delle cellule tubulari prossimali non è necessariamente associata a significativo danno cellulare né è implicata nella patogenesi della CIN²⁶. Il dosaggio urinario degli enzimi tissutali riscuote, oggi, rispetto al passato, minor credito, considerato il notevole numero di variabili preanalitiche (soprattutto stabilità) ed analitiche (interferenze da parte di inibitori), e data la frequente discordanza delle risultanze, circa la localizzazione del danno cellulare (citosolico, lisosomico, del bordo a spazzola), rispetto ai più precisi reperti istochimici. Costituisce, invece, espressione molto precoce di danno renale da MdC, così come avviene per altri agenti nefrotossici, l'incremento uri-

nario di antigeni tubulari, correlabile a lesioni dell'orletto a spazzola²⁷.

L'esame del sedimento urinario fa talvolta rilevare cilindri granulari, detriti amorfi e cellule tubulari².

Oltre agli esami di laboratorio, nella sorveglianza sistematica dopo contrastografia, sono utili controlli radiologici sui tempi di dismissione del MdC; un effetto nefrografico persistente, in urografia, oltre le 24 ore, ed un "contrast enhancement" cortico-renale, in tomografia computerizzata, con valori densitometrici superiori a 113 U.H. (Unità Hounsfield), al di là delle 24 ore, depongono per CIN^{6,18}.

Differenziano la CIN dall'insufficienza renale acuta su base attero-embolica (diaspora embolica colesterinica a partenza da placche aterosclerotiche a monte delle arterie lombari, dopo cateterismo arterioso) il dato anamnestico della procedura angiografica recente, il rilievo clinico di concomitanti espressioni ischemiche metaemboliche a carico di altri distretti corporei (acrocianosi, petecchie cutanee, bleeding gastro-enterico, deficit neurosensoriale settoriale, ecc.) e, quale accertamento diagnostico, il reperto biotipico di emboli colesterinici nel microcircolo renale^{2,28,29}.

Evoluzione e prognosi

Nella maggior parte dei casi, il danno renale, prevalentemente tubulo-interstiziale, viene riparato sollecitamente con ripristino delle funzioni renali. Da recenti sviluppi conoscitivi sulle modalità di riparazione dell'epitelio tubulare dopo danno chemiotossico o/e ischemico, emerge il ruo-

lo rigenerativo esercitato da una piccola componente di cellule tubulari, dotata di proprietà staminali - *tubular epithelial stem cell subset* - cui si associerebbe, probabilmente, il contributo di cellule staminali extratubulari, a partenza cioè dall'interstizio renale^{30,31}. Verrebbe invece escluso il concorso riparativo tubulare di cellule staminali a derivazione midollare ossea^{32,33}.

Solo raramente la CIN può assumere, specie se associata ad altre patologie renali o extrarenali (diabete, ipertensione arteriosa, epatopatie, cardiopatie, ecc.), un decorso evolutivo grave con esito in atrofia tubulointerstiziale e sclerosi parenchimale.

Prefigurano una prognosi grave, nell'evoluzione della CIN, incrementi creatinemicici compresi tra 3÷4 mg/dL, predittivi di mortalità, entro un anno dalla procedura contrastografica, fino al 64% dei casi². L'aggravamento di patologie extrarenali preesistenti, a seguito di somministrazione di MdC, può talora assumere aspetti critici: accentuazione dell'emolisi nell'anemia falciforme per ulteriore danno eritrocitario da iperosmolalità del MdC, induzione di spikes ipertensive nel feocromocitoma, provocazione di sintomatologia d'allarme nella tireotossicosi e nella miastenia gravis.

Prevenzione

Tra le linee-guida della prevenzione della CIN assumono valenza normativa l'appropriatezza della prescrizione della procedura contrastografica, diagnostica o radiointerventistica, e l'identificazione preliminare di condizioni pre-

disponenti (tabella 2). In circostanze di rischio è doveroso optare per tecniche di imaging alternative (CO₂-angiografia, ecotomografia, risonanza magnetica, medicina nucleare) che consentano efficacia diagnostica pari a quella della contrastografia^{5,6,9}. I MdC non ionici (tabella 1) sono meno nefrotossici rispetto a quelli ionici, per cui ne viene consigliato l'impiego nei soggetti a rischio^{2,13,18,33-38}. I dimeri non ionici, incapaci di promuovere, per la loro isosmolarità, incremento della diuresi e, quindi, diluizione urinaria, consentono una buona opacizzazione delle vie escrettrici anche in condizioni di insufficienza renale lieve o moderata^{38,39}. Mentre alcune esperienze depongono per equivalenza di tollerabilità biologica dello iodixanolo e dello iobitridolo in soggetti con insufficienza renale cronica⁴⁰, risultanze di uno studio multicentrico in diabetici-nefropatici, sottoposti ad arteriografia coronarica o aorto-femorale, fanno rilevare, per lo iodixanolo, minori effetti nefrolesivi rispetto allo iohexolo³⁶; ma un lavoro recente suggerirebbe minore incidenza di CIN con l'uso di iohexolo o ioxagato piuttosto che di iodixanolo⁴¹. La quantità di MdC deve essere ottimizzata ai fini delle esigenze della procedura radiologica, intervallando, il più possibile, contrastografie consecutive, onde evitare effetti dannosi cumulativi sulla funzione renale; per soggetti con funzionalità renale normale, la quantità di MdC organiodato, a concentrazione di 300 mg I/mL, può raggiungere 400 mL, mentre per individui nefropatici è necessario modularla in rappor-

to all'entità dell'insufficienza funzionale, evitando di eccedere 150 mL per valori di creatininemia compresi tra 1.3÷2.5 mg/dL e 80 mL quando la creatininemia superi 2.5 mg/dL. Soggetti diabetici, con creatininemia sopra 5 mg/dL, possono incorrere nella CIN anche a seguito di somministrazione di quantità esigue (20÷30 mL) di MdC^{4,37,38}.

Preliminarmente all'impiego di MdC è opportuno promuovere l'espansione volemica, mediante congrua *idratazione*, per via orale o, più efficacemente, venosa (soluzione isotonica cloruro-sodica 0.9%, 1 mL/Kg/ora, da 6 ore prima a 12÷24 ore dopo la somministrazione di MdC, o, meglio, soluzione isotonica di bicarbonato di sodio, bolo e.v. di 3 mL/Kg un'ora prima della procedura contrastografica e perfusione di 1 mL/Kg nelle sei ore successive) onde incrementare la diuresi^{34,38,42} e, nel contempo, con l'impiego del bicarbonato, alcalinizzare la preurina, prevenendo così la produzione di ROS, pH acido-dipendente, da parte delle cellule tubulari⁶. Il programma di idratazione e.v. è d'obbligo, qualora non siano presenti patologie che controindicano l'espansione volemica (scompenso cardiaco congestizio), per pazienti con creatininemia basale superiore a 1.5 mg/dL o/e clearance della creatinina inferiore a 60 mL/min. Idratazione ed alcalinizzazione urinaria prevengono, nel mieloma multiplo, la precipitazione intratubulare della proteina di Bence-Jones (cast nephropathy) e, nei soggetti iperuricemici, quella dell'acido urico^{6,13,18}.

Per soggetti con creatininemia superiore a 2 mg/dL, candida-

ti a procedure diagnostiche e/o terapeutiche includenti l'impiego di MdC per via arteriosa (coronarografia, angioplastica, ecc), viene proposta, allo scopo di evitare aggravamenti del danno renale da parte del MdC, l'*emofiltrazione periprocedurale* (iniziata 4÷8 ore prima, interrotta durante la procedura contrastografica, ripresa immediatamente dopo e proseguita per 18÷24 ore), atta ad indurre rapida dismissione del MdC mantenendo, nel contempo, una soddisfacente stabilità emodinamica, senza rischio di ipovolemia da deplezione idrica sotto gradiente osmotico e, quindi, di ipoperfusione renale, quale, invece, può occorrere a seguito dell'emodialisi^{18,41,43,44}. Per altro verso, nei soggetti nefropatici in dialisi cronica, specie se in assenza di diuresi residua, possibili "diselettrolitemie traslocative" (iponatriemia, iperkaliemia) e critica espansione volemica, dovute a somministrazione di MdC osmoattivo, non beneficiano di seduta emodialitica supplementare immediatamente dopo la contrastografia, ma debbono essere, invece, prevenute mediante impiego di MdC isosmolale ed evitando il ricorso all'iperidratazione preliminare^{18,45,46}.

Allo scopo di ostacolare i *mediatori chimici della vasocostrizione* renale è stato proposto, nei soggetti a rischio, l'impiego di: calcio-antagonisti; antagonisti recettoriali dell'adenosina, quali teofillina ed aminofillina; antagonisti recettoriali dell'endotelina, come il bosentan; ACE-inibitori, antagonisti del sistema renina-angiotensina; agonisti selettivi recettoriali DA-1 dopaminergici, come il fenoldopan; peptide

natriuretico atriale; prostaglandina vasodilatatrice PGE1^{47,48}. Ma, mentre in modo univoco, viene validata l'utilità dell'idratazione^{6,42,49,50}, non vi è omogeneità di pareri sull'efficacia profilattica, nei confronti della CIN, dei farmaci succitati^{4,51-53}, in particolare, gli ACE-inibitori, interferendo anche con la degradazione della bradichinina, possono accentuare eventuali reazioni allergiche al MdC, ed il fenoldopan può aggravare l'ipossia renale midollare, in quanto atto ad indurre ipotensione addominale con redistribuzione del flusso ematico renale^{6,18,51}.

Quanto all'efficacia nefroprotettiva della N-acetil-cisteina, mediata sia dalla sua capacità antiossidante - oxygen radical adsorbance capacity - sia dai suoi effetti vasodilatativi, la letteratura riporta, a parità di dosaggio (600 mg x 2/die, per os, dal giorno precedente a 3 giorni successivi alla contrastografia), sia riscontri positivi⁵⁴⁻⁵⁸ sia, d'altro lato, dati discordanti^{6,59-61}, tali da suggerire qualche riserva circa l'inclusione tout court della N-acetil-cisteina nei protocolli standard di prevenzione della CIN, almeno per soggetti senza condizioni predisponenti al rischio specifico. In qualche limitato trial è stata riconosciuta utilità profilattica, verso la CIN, all'acido ascorbico, in quanto antiossidante⁶². Risultanze, recentemente pubblicate, di un trial, condotto con particolare rigore metodologico, inteso a valutare, in soggetti a rischio medio-elevato di CIN, l'efficacia nefroprotettiva, per confronto, di tre diverse strategie farmacologiche comprendenti, comunque, l'impiego di N-acetil-ci-

steina (in associazione, rispettivamente, con: α , soluzione bicarbonatosodica; β , soluzione clorurosodica 0.9%; γ , soluzione clorurosodica 0.9% + acido ascorbico), deporrebbero per più significativa attività profilattica della prima (α), rispetto alle altre due (β , γ)⁵⁸. Accentuano il rischio di CIN i diuretici osmoattivi (mannitolo, etc), poiché aggravano gli effetti nefrolesivi dei MdC ionici iperosmolari, ed i diuretici dell'ansa (furosemide), che promuovono deplezione idrica extracellulare e riduzione del flusso ematico renale^{63,65}. In soggetti affetti da diabete tipo 2, è necessario interrompere, almeno 48 ore prima delle procedure contrastografiche, la somministrazione di biguanidi (metformina), poiché l'evenienza di CIN, comportando ridotta eliminazione del farmaco, dotato di clearance esclusivamente renale, ne favorirebbe l'accumulo, accentuando l'induzione di acidosi metabolica; i biguanidi, infatti, attivando il metabolismo anaerobico, facilitano la produzione di acido lattico. Deve essere, inoltre, evitata, con congruo anticipo rispetto alle contrastografie, la somministrazione di farmaci potenzialmente nefrotossici (aminoglicosidi, polimixine, FANS, ciclosporina, cisplatino, ecc.), i cui effetti possono favorire o aggravare il danno renale da MdC.

Mezzi di contrasto contenenti gadolinio e superparamagnetici

Il gadolinio (Gd), utilizzato sotto forma di chelati diversi, può trovare impiego sia in radiodiagnostica dato il suo elevato numero atomico (Z=64

versus iodio, Z=53) ed il notevole assorbimento dei RX, sia nell'imaging in risonanza magnetica (MRI) per il suo paramagnetismo (momento magnetico da spin elettronico), in grado di indurre variazioni di segnale-RM nei tessuti in cui si distribuisce. Nell'uno e nell'altro caso, i MdC contenenti gadolinio (Gd-MdC) possono avere caratteristiche ioniche (gadobenato dimeglumina, Gd-DTPA; acido gadoterico, Gd-DOXA; gadopentato dimeglumina, Gd-BOPTA, ecc) oppure non ioniche (gadodiamide, Gd-DTPA-BMA; gadobutrolo; gadoreticolo; ecc), presentando, comunque, analogie farmacocinetiche e di escrezione (filtrazione glomerulare) con i MdC organoiodati.

Poiché l'impiego radiodiagnostico di Gd-MdC, fino alla dose, attualmente ammessa, di 0.3 mmol/Kg di peso corporeo, non consente di ottenere reperti sufficientemente affidabili, la ESUR, European Society of Urogenital Radiology, lo disapprova, indipendentemente dal grado di funzionalità renale⁴.

Quanto, invece, all'impiego di Gd-MdC in MRI, dosi standard fino a 0.3 mmol/Kg di peso corporeo, prive di effetti nefrotossici sia in soggetti sani che nefropatici, offrono accurate acquisizioni diagnostiche parenchimali; per dosi maggiori, sovente necessarie ad ottenere effetti RM-urografici o RM-angiografici, sono state talvolta documentate lesioni tubulari renali che suggeriscono particolari cautele^{4,66}.

I MdC superparamagnetici, costituiti da nanoparticelle di ossido di ferro - *ultrasmall superparamagnetic iron oxide* - rivestite di carbossidestrano,

dopo un'iniziale, abbastanza prolungata, fase vascolare a causa della loro lunga emivita plasmatica, vengono captati elettivamente dagli elementi cellulari del sistema reticolo-endoteliale (SRE), accumulandosi nel fegato, nella milza e nei linfonodi, senza significativa eliminazione renale del ferro. Per tali composti non è stata, pertanto, segnalata induzione di CIN⁶⁷.

Conclusioni

Negli ultimi decenni, l'evoluzione del disegno molecolare dei MdC organoiodati ha consentito di disporre di preparati non ionici, sia a struttura monomerica che dimerica, dotati di buon profilo farmacodinamico e di tollerabilità, anche renale.

Pur a fronte di tali sviluppi della ricerca chimico-farmacologica, si sono intensificati, rispetto al passato, gli studi intesi a definire, con sempre maggiore accuratezza, i meccanismi patogenetici della

CIN e si sono accentuati gli sforzi volti a predisporre efficaci strategie preventive. Mentre l'utilità profilattica dell'idratazione preliminare alle procedure contrastografiche trova costante positivo riscontro nei lavori consegnati alla letteratura, non vi è omogeneità di pareri, invece, circa l'efficacia di farmaci diversi (calcio-antagonisti, antagonisti recettoriali dell'adenosina e dell'endotelina, ACE-inibitori, agonisti recettoriali dopaminergici, prostaglandine vasodilatatrici, peptide natriuretico atriale) nel prevenire la CIN^{4,51-53}. Quanto agli effetti nefroprotettivi della N-acetil-cisteina, la letteratura riporta dati probativi in alcuni trial⁵⁴⁻⁵⁸ e contraddittori in altri^{59-61,65}. Per soggetti a rischio medio-elevato di CIN, risultanze, recentemente pubblicate, di un trial articolato in tre differenti strategie preventive (impiego combinato di soluzione bicarbonatosodica e N-acetil-cisteina oppure di soluzione clorurosodica 0.9%

e N-acetil-cisteina oppure, ancora, di soluzione clorurosodica 0.9%, acido ascorbico e N-acetil-cisteina) suggeriscono una maggiore efficacia nefroprotettiva della soluzione bicarbonatosodica associata a somministrazione di N-acetil-cisteina⁵⁸.

In prospettiva per il futuro, ulteriori manipolazioni, a vari livelli, della struttura molecolare dei MdC, dirette a perfezionarne le proprietà chimico-fisiche e le caratteristiche tossicologiche, nonché acconci miglioramenti dei liquidi di soluzione dei MdC (ottimizzazione delle varie componenti: agenti chelanti, sostanze-tampone, controioni, ecc.), tali da eliminare interferenze con la omeostasi fisiologica, renderanno possibile il raggiungimento dell'obiettivo teorico sempre perseguito: *"only one effect of contrast media is desired and that is the attenuation of radiation"*⁶⁸, ossia elevata efficacia contrastografica assieme ad inerzia biofarmacodinamica^{4,8,18,63,69,70}. **ITM**

Bibliografia

1. **Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS.** Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-182.
2. **Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al.** Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-64.
3. **Freeman RV, O'Donnell MO, Share D, et al.** Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002; 90:1068-1073.
4. **Thomsen HS.** Guidelines for contrast media from European Society of Urogenital Radiology. *Am J Roentgenol* 2003; 181:1463-1471.
5. **Metha RL, Chertow GM.** Acute renal failure definition and classification: time to change. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14:2178-2187.
6. **Barrett BJ, Parfrey PS.** Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; 354:379-386.
7. **Gruberg L, Mintz GS, Merhan R, et al.** The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional procedures in patients with pre-existence of chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-1548.
8. **Dawson P, Cosgrove DO, Grainger RG.** Textbook of contrast media. Martin Dunitz Ltd ed. London 2002.
9. **Mehran R, Ajmoneg ED, Nicolisky 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; 44:1393-1398.
10. **Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al.** Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; 93:1515-1519.
11. **Nash K, Hafeez A, Hou S.** Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930-936.
12. **Berg KJ.** Nephrotoxicity related to contrast media. *Scand J Urol Nephrol* 2000; 34:317-322.

13. Heyman SN, Reichman J, Brezis M, *et al.* Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34:685-691.
14. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GL, *et al.* Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32:64-71.
15. Lieberthal W, Levine J. Mechanisms of apoptosis and its potential role in renal tubular epithelial cell injury. *Am J Physiol* 1996; 271:477-488.
16. Peer A, Averbukh Z, Berman S, *et al.* Contrast media-induced apoptosis of cultured renal mesangial, tubular, epithelial, endothelial and hepatic cells. *Invest Radiol* 2003; 38:177-182.
17. Ueda J, Nygren A, Hansell P, *et al.* Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in rat kidney. *Acta Radiol* 1993; 34:83-87.
18. Karie S, Launay-Vacher V, Izzedine H, *et al.* Néphropatie induite par les produits de contrast iodés. L'épuration extrarénale est-elle efficace en prevention? *Presse Med* 2005; 34:803-808.
19. Brooks DP, De Palma DP. Blockade of radiocontrast-induced nephrotoxicity by endothelin receptors antagonists. *Nephron* 1996; 72:629-632.
20. Evans RG, Fitzegard SM. Nitric oxide and superoxide in the renal medulla: a delicate balancing act. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:9-15.
21. Wardle EN. Cellular oxidative processes in relation to renal disease. *Am J Nephrol* 2005; 25:13-22.
22. Yano T, Itoh Y, Kubot T, *et al.* A prostacyclin analog prevents radiocontrast nephropathy via phosphorylation of cAMP response element binding protein. *Am Pathol* 2005; 166:1333-1342.
23. Itoh Y, Yano T, Sendo T, *et al.* Involvement of de novo ceramide synthesis in radiocontrast-induced renal tubular cell injury. *Kidney Int* 2006; 69:288-297.
24. Portilla D, Okusa MD. T-cells and T-cell receptors in acute renal failure. *Kidney Int* 2006; 69:208-210.
25. Thomsen HS, Morkos SK. In which patients should serum creatinine be measured before iodinated contrast medium administration? *Eur Radiol* 2005; 15:749-754.
26. Andersen W, Vik F, Eikesdat HP, Ilso Christensen E. Effects of contrast media on renal epithelial cells in culture. *Acta Radiol* 1995; 36 (suppl. 399): 213-218.
27. Mutti A, Lucentini A, Valcalvi PP, *et al.* Urinary excretion of brush-border antigen revealed by monoclonal antibodies. *Lancet* 1985; 2: 914-17.
28. Scolari P, Tardanico R, Zani R, *et al.* Cholesterol crystal embolism: a recognisable cause of renal disease. *Am J Kidney Dis* 2000; 36:1089-1109.
29. Cuddy E, Robertson S, Cross S, *et al.* Risks of coronary angiography. *Lancet* 2005; 366:1825.
30. Villanueva S, Cespedes C, Vio CP. Ischemic acute renal failure induces the expression of a wide range of nephrogenic proteins. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2006; 290:R861-R870.
31. Humphreys BD, Duffield JD, Bonventre JV. Renal stem cells in recovery from acute kidney injury. *Minerva Urol Nephrol* 2006; 58:13-21.
32. Lin F, Moran A, Igarashi P. Intrarenal cells, not bone marrow-derived cells, are the major source for regeneration in post-ischemic kidney. *J Clin Invest* 2005; 115:1756-1764.
33. Duffield JS, Bonventre JV. Kidney tubular epithelium is restored without replacement with bone marrow-derived cells during repair after ischemic injury. *Kidney Int* 2005; 68:1956-1961.
34. Waybill MM, Waybill PN. Contrast media-induced nephrotoxicity: identification of patients of risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv Radiol* 2001; 12:3-9.
35. Carraro M, Matalan F, Antonione R, *et al.* Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium in renal function with mild to moderate renal insufficiency. *Eur Radiol* 1998; 8:144-147.
36. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, *et al.* Nephrotoxicity effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491-499.
37. Solomon R. The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005; 68:2256-2263.
38. Stacul F, Cova M. Contrast media induced nephrotoxicity. *Radiol Med* 2003; 105:36-41.
39. Sandler CM. Contrast-agent-induced acute renal failure: is iodixanol the answer? *N Engl J Med* 2003; 348:551-553.
40. Kolehmainen H, Soiva M. Comparison of Xenetic 300 and Visipaque 300 in patients with renal failure. *Eur Radiol* 2003; 13:B32-B33.
41. Liss P, Persson PB, Hansell P, *et al.* Renal failure in 57925 patients undergoing coronary procedure using isosmolar or low-osmolar contrast media. *Kidney Int* 2006; 70:1811-1817.
42. Merten GJ, Burges WP, Gray LV, *et al.* Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-2334.
43. Marenzi W, Marana I, Lauri GF, *et al.* The prevention of radiocontrast-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349:1333-1340.
44. 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; 60:176-182.
45. 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; 15:692-698.
46. Sirken G, Raja R, Garces J, *et al.* Contrast-induced translocat-

- tional hyponatremia in advanced kidney disease. *Am J Kidney Dis* 2004; 43:31-35.
47. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy. *Arch. Intern Med* 2005; 165:1087-1093.
 48. Stone GW, Mc Culloch PA, Tumlin JA, *et al.* Fenoldopan mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2003; 290:2284-2291.
 49. Bader BD, Berger ED, Heede MB, *et al.* What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; 62:1-7.
 50. Trivedi HS, 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:C29-C34.
 51. Tumlin JA, Finkel KW, Murray PT, *et al.* Fenoldopan mesylate in early acute tubular necrosis. *Am J Kidney Dis* 2005; 46:26-34.
 52. Wang A, Holeshaw T, Bashore TM, *et al.* Exacerbation of radiocontrast nephropathy by endotelin receptor antagonist. *Kidney Int* 2000; 57:1675-1680.
 53. Spargias K, Adreanides E, Giannouzis G, *et al.* Iloprost for prevention of contrast-mediated nephropathy in high-risk patients undergoing a coronary procedure. *Eur J Clin Pharmacol* 2006; 62:589-95.
 54. Tepel M, van der Giet M, Schwarfeld C, *et al.* Prevention of radiographic contrast-agent-induced reduction in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343:180-184.
 55. Baker CSB, Wragg A, Kumar S, *et al.* A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2114-2118.
 56. Fishbane S, Durham JH, Marzocco K, *et al.* N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15:251-260.
 57. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, *et al.* Nephrotoxicity of low-osmolar versus iso-osmolar contrast agents: impact of N-acetylcysteine. *Kidney Int* 2005; 68:2250-2255.
 58. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, *et al.* Renal insufficiency following contrast media administration trial (REMEDIAL): a randomized comparison of three preventive strategies. *Circulation* 2007; 115: 1211-1217.
 59. Carbonell N, Blasco M, Sanjuan R, *et al.* Intravenous N-acetylcysteine for preventing contrast-induced nephropathy: a randomized trial. *Int J Cardiol* 2007; 115:57-62.
 60. Shah SJ, Hsu C. Has acetylcysteine use changed the incidence of contrast nephropathy in hospitalized patients? *Am J Med* 2004; 117:948-952.
 61. Kshirsagar AV, Poole C, Moti 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: 761-69
 62. 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; 110:2837-2842.
 63. Lin J, Bonventre JV. Prevention of radiocontrast nephropathy. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005; 14:105-110.
 64. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, *et al.* Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variable. *Am J Cardiol* 2005; 95:13-19.
 65. Pannu N, Manns B, Lee H, *et al.* Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004; 65: 1366-1374.
 66. Sam AD, Morasch M, Collins J, *et al.* Safety of gadolinium contrast angiography in patients with chronic renal insufficiency. *J Vasc Surg* 2003; 38:313-318.
 67. Arbab AS, Bashaw LA, Miller BR, *et al.* Characterization of biophysical and metabolic properties of cell labeled with superparamagnetic iron oxide nanoparticles and transfection agent for cellular MR imaging. *Radiology* 2003; 299:838-846.
 68. Almen T. Contrast media. The relation of chemical structure, animal toxicity and adverse clinical effects. *Am J Cardiol* 1990; 66:2-8.
 69. Cox CD, Tsikouris JP. Preventing contrast nephropathy: what is the best strategy? *J Clin Pharmacol* 2004; 44:327-337.
 70. Itoh Y, Yano T, Sendo T, *et al.* Clinical and experimental evidence for prevention of acute renal failure induced by radiographic contrast media. *J Pharmacol Sci* 2005; 97:473-488.