

## La nefrotossicità da mezzo di contrasto dopo procedure diagnostiche e terapeutiche coronariche

La nefropatia da mezzo di contrasto [contrast-induced-nephropathy (CIN)] è una nota complicanza dell'angiografia e delle procedure interventistiche coronariche. Essa può influire negativamente sull'outcome clinico, può determinare un allungamento del periodo di degenza e un allungamento dei costi. Diversi fattori correlati ai pazienti e al tipo di mezzo di contrasto aumentano il rischio di CIN, che può svilupparsi fino nel 50% dei pazienti che si sono sottoposti a procedure percutanee coronariche. Il presente articolo affronta il problema della CIN, con particolare attenzione all'identificazione dei pazienti a rischio, al profilo di rischio dei diversi mezzi di contrasto e alle specifiche strategie di prevenzione.

### Contrast nephropathy after coronary diagnostic and therapeutic procedures

#### Summary

Contrast-induced-nephropathy (CIN) is a well known complication of coronary angiography and coronary intervention procedures. It may determine an adverse clinical outcome, an extension of hospitalization, and a rise in costs.

Several contrast- and patient-related factors increase the risk of CIN, which may develop in up to 50% of patients undergoing percutaneous coronary procedures. This article faces the problem of CIN, with particular regards to the identification of patients at risk, to the different risk profile of the various type of contrast media, and to the specific prevention strategies.

Lucreziotti S, Castini D, Sponzilli C, et al. Contrast nephropathy after coronary diagnostic and therapeutic procedures. *Trends Med* 2005; 5(1):19-25.

© 2005 Pharma Project Group srl

**Stefano Lucreziotti, Diego Castini, Carlo Sponzilli, Andrea Zuffi, Paola Perolo, Luigi Vignani, Cesare Fiorentini**

Servizio di Emodinamica  
Divisione di Cardiologia  
Ospedale S. Paolo, Polo Universitario  
Milano

**Key words:**  
**nephrotoxicity**  
**contrast-media**  
**contrast-induced-nephropathy**

✉ **Stefano Lucreziotti**

Divisione di Cardiologia  
Ospedale S. Paolo, Polo Universitario  
Via di Rudini, 8  
20142 Milano  
Tel e Fax: 02/81844261  
E-mail: [lucre.sp@libero.it](mailto:lucre.sp@libero.it)

I mezzi di contrasto (mdc) iodati impiegati in radiologia e in cardiologia interventistica assorbono i raggi X, opacizzando così le cavità e i lumi vasali rispetto ai tessuti circostanti.

Purtroppo, a causa delle loro peculiari caratteristiche chimico-fisiche, essi possono determinare anche effetti avversi emodinamici, elettrofisiologici, renali, anafilattici e trombotici.

In questa revisione ci proponiamo di affrontare il problema della tossicità renale da mdc (Contrast Induced Nephropathy - CIN), con particolare attenzione all'identificazione dei pazienti a rischio e alla profilassi.

#### Definizione ed incidenza

La CIN è definita come un un incremento dei valori di creatinemia del 25-50% o di 0.5 mg/dL (44  $\mu$ mol/L) in seguito a somministrazione di mdc, in assenza di altre cause apparenti<sup>1</sup>.

Tipicamente i valori di creatinemia iniziano ad aumentare entro le prime 24-48 ore, raggiungono il picco in 4<sup>a</sup>-5<sup>a</sup> giornata e ritornano alla norma entro la 10<sup>a</sup> giornata<sup>2</sup>.

In alcuni pazienti affetti da CIN (< 10%) si rende necessario il trattamento dialitico entro le prime 24 ore perché si sviluppa

un'insufficienza renale acuta oligo-anurica.

L'andamento temporale distingue la CIN da un'altra temibile complicanza conseguente al catterismo cardiaco: l'insufficienza renale da embolizzazione di materiale aterotrombotico. Quest'ultima si manifesta più tardivamente ed è caratterizzata da una prognosi più grave<sup>3</sup>.

Il diverso profilo di rischio delle popolazioni-campione, la differenza delle procedure eseguite e degli end-point giustificano la disomogeneità dei dati sull'incidenza di CIN rilevata nei diversi studi (0%-50%)<sup>1,4</sup>.

Oltre a quelli che vengono abitualmente diagnosticati in ambiente ospedaliero, un certo numero di casi di CIN non viene identificato: questo per il sempre più frequente ricorso alla dimissione precoce e per la rara presenza di sintomi, soprattutto negli stadi più precoci di insufficienza renale acuta.

In ogni caso, è certo che il numero di casi di CIN è destinato ad aumentare a causa della sempre maggiore estensione delle procedure invasive a pazienti ad alto rischio.

E' importante sottolineare che la CIN influenza negativamente

non solo la prognosi intra-ospedaliera, ma anche quella a lungo termine<sup>6-9</sup>.

### Fisiopatologia

La CIN si verifica in seguito all'azione sinergica del danno diretto sulle cellule tubulari e del danno ischemico<sup>2,8</sup>.

Il danno ischemico è secondario alla vasocostrizione renale, più marcata a livello della midollare del rene che è maggiormente sensibile all'insulto ischemico<sup>2,8</sup>.

L' iniezione di mdc, infatti, induce una risposta emodinamica bifasica, caratterizzata da un iniziale, transitorio incremento del flusso renale e da una successiva, prolungata riduzione di esso<sup>2</sup>.

Anche la produzione di radicali di ossigeno e l'alterazione del metabolismo di alcune sostanze vasoattive (prostaglandine, ossido nitrico, endotelina, adenosina) sembrano avere un ruolo nella patogenesi della CIN<sup>8</sup>.

### Fattori di rischio

#### Paziente - correlati

Come già accennato, il rischio di

sviluppare una CIN varia considerevolmente in base alle caratteristiche del paziente (tabella 1).

Il paziente affetto da insufficienza renale cronica presenta un rischio particolarmente elevato, che aumenta esponenzialmente con il crescere dei valori di creatinemia<sup>8</sup>.

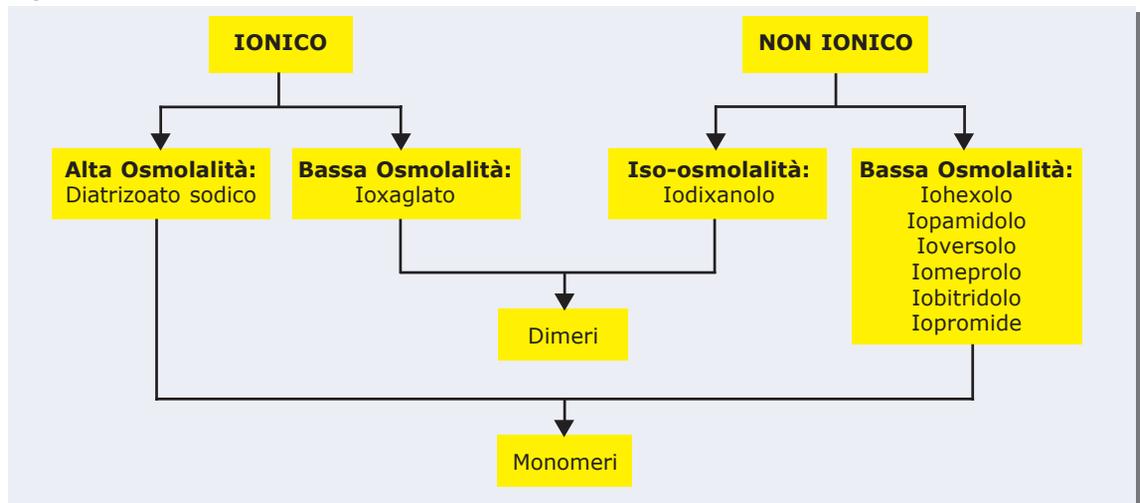
L'associazione di insufficienza renale e di diabete mellito pone il paziente in una situazione di alto rischio per CIN, mentre è dubbio se il diabete in sé rappresenti un fattore di rischio indipendente<sup>9</sup>. Nei pazienti trattati con metformina la riduzione temporanea della funzione renale aumenta il rischio di acidosi lattica: pertanto la terapia con metformina dovrebbe essere sospesa.

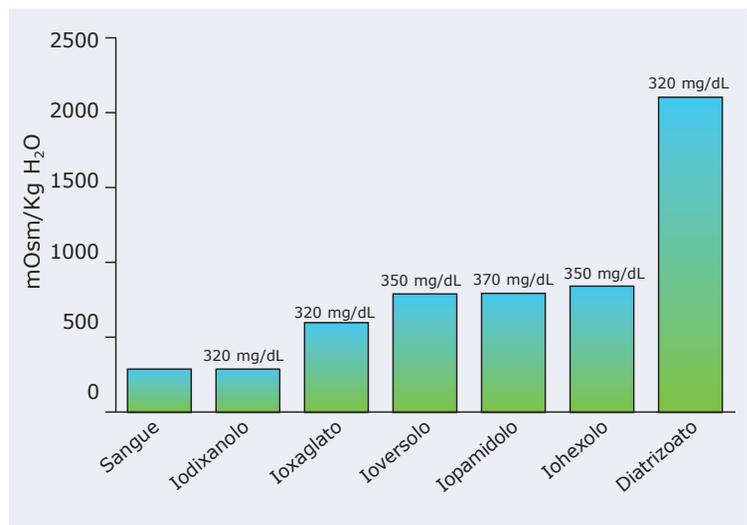
Altri fattori di rischio sono l'età avanzata, lo scompenso cardiaco, l'ipovolemia, la terapia con farmaci nefrotossici<sup>2</sup>.

Meno chiaro è se il mieloma multiplo sia un fattore di rischio indipendente per CIN: dati recenti non sembrano confermare questa ipotesi<sup>10</sup>.

In pazienti a rischio la creatinemia dovrebbe essere controllata in prima e in seconda giornata dopo l'esame con mdc.

**Figura 1.** Struttura chimica e osmolalità dei mezzi di contrasto.



**Figura 2.** Mezzi di contrasto: osmolalità rispetto al plasma e concentrazione di iodio.**Mdc - correlati**

Tra le variabili legate al mdc che pongono il paziente a rischio di CIN, vi sono la via di somministrazione, il volume iniettato e le caratteristiche chimico-fisiche (tabella 1).

La via di somministrazione arteriosa è correlata ad una maggiore incidenza di CIN rispetto alla via venosa<sup>2</sup>: ovviamente questo rischio non è eliminabile nell'ambito della cardiologia interventistica che comporta necessariamente l'impiego della via arteriosa.

Viceversa, la dose totale di mdc, tendenzialmente elevata nelle procedure interventistiche, può essere limitata con alcuni accorgimenti da parte dell'operatore. Non è chiaro, tuttavia, se esista

una dose-soglia di mdc da ritenere sicura per lo sviluppo di CIN, poiché alcuni autori hanno dimostrato che, in pazienti ad alto rischio, anche la dose di 100 ml non era completamente sicura<sup>11</sup>.

**Mdc: alta osmolalità vs bassa osmolalità**

Diversi studi randomizzati e una meta-analisi hanno confrontato l'effetto nefrotossico dei mdc a bassa osmolalità rispetto a quelli ad alta osmolalità<sup>12-16</sup>.

I risultati dei primi studi sono stati controversi, probabilmente per le differenze nelle popolazioni arruolate e per la bassa potenza statistica legata alla numerosità esigua dei campioni<sup>12-14</sup>.

Successivamente Rudnick e coll. hanno dimostrato una significativa riduzione nell'incidenza di CIN nel gruppo a bassa osmolalità (3%) rispetto a quello ad alta osmolalità (7%) ( $p < 0.002$ ), sebbene la significatività statistica fosse dovuta esclusivamente all'effetto ottenuto nei pazienti nefropatici<sup>15</sup>.

La meta-analisi di Barrett e Carlisle ha sostanzialmente confermato la minore nefrotossicità dei mdc a bassa osmolalità rispetto a quelli ad alta osmolalità ( $p=0.02$ )<sup>16</sup>.

Questo migliore profilo di sicurezza potrebbe derivare da una minore interazione con l'endotelio vasale da parte dei composti non-ionici, anche se ciò non spiega il fatto che il mdc ionico a bassa osmolalità ioxaglate riduce il rischio di nefrotossicità almeno quanto i mdc non-ionici<sup>15-17</sup>.

**Mdc: bassa osmolalità vs iso-osmolalità**

I primi studi di confronto tra mdc a bassa osmolalità e mdc iso-osmolali non hanno evidenziato differenze significative in termini di riduzione della nefrotossicità sia in pazienti ad alto rischio che in pazienti a basso rischio<sup>18,19</sup>.

Lo studio di Chalmeres e coll., condotto in pazienti con insufficienza renale cronica, è stato il primo a dimostrare una minore incidenza di danno renale (incremento della creatininemia

**Tabella 1.** Principali fattori di rischio per la nefropatia da mezzo di contrasto.

Paziente-correlati	Mdc-correlati
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Età avanzata</li> <li>• Insufficienza renale preesistente</li> <li>• Diabete mellito</li> <li>• Scompenso cardiaco</li> <li>• Disidratazione o riduzione del volume circolante</li> <li>• Utilizzo concomitante di farmaci nefrotossici</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dose impiegata</li> <li>• Osmolalità</li> <li>• Via di somministrazione</li> </ul>

>10% rispetto al basale) nel gruppo iodixanolo rispetto al gruppo iohexolo<sup>20</sup>.

Lo studio NEPHRIC ha confermato la minore nefrotossicità dello iodixanolo rispetto allo iohexolo, in una popolazione di pazienti ad alto rischio<sup>21</sup>.

Il vantaggio dello iodixanolo

potrebbe essere attribuito alla minore natriuresi e alla minore vasocostrizione indotte dai composti iso-osmolali rispetto a quelli a bassa osmolalità<sup>22</sup>.

D'altra parte, la maggiore viscosità dei composti iso-osmolali potrebbe contribuire a una stasi a livello del microcircolo

di vari distretti, tra cui quello renale, potenziando il danno ischemico che abbiamo visto essere una componente importante nella CIN. Questo sembra uno svantaggio più teorico che reale, poiché il riscaldamento del mdc prima dell'impiego riduce significativamente la vi-

**Tabella 2.** Sommario dei vari studi di profilassi della CIN. NAC: N-Acetil-Cisteina; CIN: Contrast-Induced Nephropathy; mdc: mezzo di contrasto.

Autore	N° paz.	Farmaco o metodica studiati	Risultato su incidenza di CIN
Stone <sup>40</sup>	315	Fenoldopam e idratazione ev vs idratazione ev	Fenoldopam non superiore
Carraro <sup>36</sup>	121	Nitrendipina vs placebo	Nitrendipina non previene CIN
Solomon <sup>25</sup>	78	Idratazione vs idratazione + mannitolo vs idratazione + furosemide	Diuresi forzata aumenta il rischio di CIN
Erley <sup>37</sup>	80	Teofillina + idratazione vs idratazione	Non beneficio di teofillina
Kapoor <sup>38</sup>	70	Teofillina vs idratazione	Teofillina riduce il rischio di CIN nei diabetici
Allaqaband <sup>29</sup>	123	Idratazione vs NAC vs fenoldopam	Nessun vantaggio
Durham <sup>30</sup>	79	Idratazione vs NAC	NAC riduce il rischio di CIN
Tepel <sup>34</sup>	83	Idratazione vs NAC	NAC riduce il rischio di CIN
Diaz-Sandoval <sup>28</sup>	54	Idratazione vs NAC	NAC riduce il rischio di CIN
Shyu <sup>26</sup>	121	Idratazione vs idratazione + NAC	NAC riduce il rischio di CIN
Baker <sup>32</sup>	80	Idratazione vs idratazione + NAC	NAC riduce il rischio di CIN
Kay <sup>31</sup>	200	NAC vs placebo	NAC riduce il rischio di CIN
Briguori <sup>27</sup>	183	NAC + idratazione vs idratazione	NAC riduce il rischio solo se bassa dose di mdc
Wang <sup>41</sup>	158	Idratazione vs idratazione + antagonista recettore endotelina	Antagonista recettore endotelina aumenta il rischio di CIN
Vogt <sup>43</sup>	113	Idratazione vs idratazione + emodialisi	Emodialisi non riduce il rischio di CIN
Marenzi <sup>42</sup>	114	Idratazione vs emofiltrazione	Emofiltrazione riduce il rischio di CIN
Merten <sup>44</sup>	119	Cloruro di sodio vs bicarbonato di sodio	Bicarbonato di sodio riduce il rischio di CIN

scosità e gli svantaggi ad essa correlata<sup>23</sup>.

## Profilassi

Delle diverse strategie che sono state sperimentate al fine di ridurre l'incidenza di CIN, l'idratazione periprocedurale è quella più consolidata.

L'infusione di soluzione fisiologica allo 0,45% o allo 0,9% dovrebbe iniziare 12 ore prima della procedura e dovrebbe essere continuata per altre 6-12 ore, alla velocità di 100-150 mL/h, al fine di mantenere una diuresi oraria di circa 75-125 mL/h<sup>24,25</sup>.

In caso di esami urgenti in pazienti affetti da insufficienza renale, può essere effettuato un carico idrico di 500 mL nella mezz'ora prima della procedura che deve essere seguito da un ulteriore carico di 1L nelle successive 12 ore<sup>10</sup>.

Oltre alla semplice idratazione, l'efficacia di vari protocolli farmacologici o con dialisi o con ultrafiltrazione è stata valutata in diversi studi clinici (tabella 2). L'effetto nefroprotettivo dell'acetilcisteina è stato valutato in diversi studi e in una meta-analisi con risultati controversi<sup>26-34</sup>; anche in questo caso la discordanza dei reperti potrebbe essere dovuta alla differenza di dose e di schema di somministrazione del farmaco, alla dose di mdc, alle caratteristiche dei pazienti e alla definizione degli end-point.

Quello di Kay e coll. è lo studio randomizzato e controllato più ampio sull'effetto dell'acetilcisteina sulla CIN (200 pazienti affetti da insufficienza renale di grado lieve-moderato sottoposti ad angiografia coronaria con mdc)<sup>31</sup>. Il risultato dello studio è che la somministrazione orale di acetilcisteina (600 mg due

volte nel giorno prima della procedura e in quello della procedura), rispetto al placebo, riduce significativamente l'incidenza di CIN ( $p=0.03$ ) e la creatinemia ( $p=0.006$ ) e incrementa la clearance della creatinina ( $p<0.001$ ). Tutto questo senza effetti collaterali e senza differenze nei diversi sottogruppi<sup>31</sup>. Tuttavia, benché l'acetilcisteina sia raccomandata nei pazienti ad alto rischio per la sua efficacia, il suo basso costo e il suo vantaggioso profilo di sicurezza, mancano ancora dati relativi a end-point pesanti, come la riduzione di mortalità o di necessità di ricorrere alla dialisi. Ulteriori studi randomizzati, controllati, con adeguato potere statistico sono quindi necessari per chiarire questi aspetti.

Dati non conclusivi sull'efficacia e sulla sicurezza emergono dagli studi condotti con diuretici, dopamina, teofillina, calcio antagonisti e peptide natriuretico atriale<sup>2,10,25,35-39</sup>.

Un trial clinico ha recentemente valutato l'efficacia del fenoldopam, un agonista dei recettori dopaminergici. Non sono emerse differenze significative tra il gruppo in trattamento e quello placebo nell'incidenza di CIN a 96 ore dalla procedura o nella mortalità, nell'ospedalizzazione o nel ricorso alla dialisi a 1 mese<sup>40</sup>.

Uno studio randomizzato che ha confrontato l'antagonista del recettore dell'endotelina (SB 209670) con placebo, ha dimostrato un effetto negativo del farmaco sull'incidenza di CIN (incidenza 56% nel gruppo in trattamento vs 29% nel gruppo placebo;  $p=0.002$ )<sup>41</sup>.

Marenzi e coll. hanno recentemente confrontato l'efficacia dell'ultrafiltrazione periprocedurale nei confronti dell'idratazione in un gruppo di 114 pazienti

consecutivi con insufficienza renale cronica (creatinemia  $>2$  mg/dL)<sup>42</sup>. È risultato che, rispetto alla sola idratazione, l'ultrafiltrazione è in grado di prevenire il deterioramento della funzione renale (5% vs 50%;  $p<0.001$ ) e di ridurre sia gli eventi intra-ospedalieri (necessità di dialisi/emofiltrazione 3% vs 25%; mortalità 2% vs 14%,  $p=0.02$ ) sia quelli a 1 anno (mortalità 10% vs 30%;  $p=0.01$ )<sup>42</sup>. Questo studio quindi, oltre a dimostrare che l'emofiltrazione periprocedurale riduce l'incidenza di CIN, evidenzia che un'efficace profilassi della CIN influenza anche la prognosi a lungo termine.

L'emodialisi e la dialisi peritoneale rimuovono il mdc dopo la procedura, ma non ci sono dati che supportino l'impiego profilattico di una di queste procedure.

In uno studio condotto da Vogt e coll, l'incidenza di CIN è risultata maggiore nel gruppo di pazienti dializzati rispetto al gruppo controllo, che aveva ricevuto solamente l'idratazione periprocedurale (24% vs 16%), senza che vi sia stata alcuna differenza significativa nell'incidenza di altri eventi clinici (edema polmonare, infarto miocardico acuto, morte)<sup>43</sup>.

Uno studio randomizzato recentemente pubblicato ha dimostrato che l'idratazione con bicarbonato di sodio è più efficace di quella con cloruro di sodio (bolo di 3 mL/Kg nell'ora prima della procedura, seguita da un'infusione di 1 mL/Kg per le 6 ore successive alla procedura) nel ridurre l'incidenza di CIN (13,6% vs 1,7%;  $p=0.02$ )<sup>44</sup>.

Il protocollo di alcalinizzazione delle urine si aggiunge, quindi, ai pochi altri che al momento si sono dimostrati efficaci nel ridurre l'incidenza di CIN.

## Conclusioni

Le procedure di cateterismo cardiaco sono gravate da una significativa incidenza di CIN a causa dell'elevato rischio dei pazienti cardiopatici, della quantità relativamente elevata di mdc e della via di iniezione intra-arteriosa. Questa complicanza, verosimilmente sottostimata, incide negativamente sull'outcome clinico e determina un prolungamento dei tempi di ospedalizzazione con conseguente aumento dei costi.

Ulteriori studi controllati e randomizzati dovranno chiarire i punti oscuri che ancora sono presenti nell'ambito della prevenzione della CIN, in particolare:

1. l'efficacia relativa di una strategia profilattica rispetto ad altre;
2. il possibile vantaggio dell'impiego concomitante di diversi protocolli;

3. la dose e il *timing* ottimali dei vari trattamenti farmacologici o di supporto.

E' inoltre necessario che i medici coinvolti nella gestione clinica dei pazienti che si sottopongono a cateterismo cardiaco identifichino quelli a rischio, provvedano a eliminare i potenziali fattori aggravanti, intraprendano misure di prevenzione adeguate e diagnosticchino tempestivamente questa grave complicanza. **TiM**

## Bibliografia

1. **Morkos SK.** Contrast media-induced nephrotoxicity-questions and answers. *Br J Radiol* 1998; 71:357-365.
2. **Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS.** Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11:177-182.
3. **Saklayen MG, Gupta S, Suryaprasad A, Azmeh W.** Incidence of atheroembolic renal failure after coronary angiography. A prospective study. *Angiology* 1997; 48:609-613.
4. **Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR.** Risk of contrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney Int* 1994; 45:259-265.
5. **Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al.** Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105:2259-2264.
6. **Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI.** The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA* 1996; 275:1489-1494.
7. **Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al.** The prognostic implication of further renal function deterioration within 48h of interventional coronary procedures in patients with pre-existing chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:1542-1548.
8. **Barret BJ.** Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5:125-137.
9. **McCullogh PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW.** Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-375.
10. **Rudnick MR, Berns JR, Cohen RM, et al.** Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism: a clinical review. *Am J Kidney Dis* 1994; 24:713-727.
11. **Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y.** Contrast nephropathy in azotemic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89:615-620.
12. **Talierecio CP, Vlietstra RE, Ilstrup DM, et al.** A randomized comparison of the nephrotoxicity of iopamidol and diatrizoate in high-risk patients undergoing cardiac angiography. *J Am Coll Cardiol* 1991; 17:384-390.
13. **Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH, et al.** Radiocontrast-associated renal dysfunction: a comparison of lower-osmolality and conventional high-osmolality contrast media. *Am J Roentgenol* 1991; 157:59-65.
14. **Barrett BJ, Parfrey PS, Vavasour HM, et al.** Contrast nephropathy in patients with impaired renal function: high versus low osmolar media. *Kidney Int* 1992; 41:1274-1279.
15. **Rudnick MR, Golfarb S, Wexler L, et al.** Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. *Kidney Int* 1995; 47:254-261.
16. **Barrett BJ, Carlise EJ.** Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-178.
17. **Barstad R, Buchmann M, Hamers M, et al.** Effects of ionic and nonionic contrast media on endothelium and on arterial thrombus formation. *Acta Radiol* 1996; 37:954-961.
18. **Murakami R, Tajima H, Kumazaki T, Yamamoto K.** Effect of iodixanol on renal function immediately after abdominal angiography. Clinical comparison with iomeprol and ioxaglate. *Acta Radiol* 1998; 39:368-371.
19. **Jakobsen JA, Berg KJ, Kjaerregaard P, et al.** Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention. *Nephron* 1996; 73:549-556.
20. **Chalmers N, Jackson RW.** Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-703.
21. **Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Joachim Berg K, for the NEPHRIC Study Investigator.** Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491-499.
22. **Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA.** Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999; 9:1602-1613.
23. **Esplugas E, Cequier A, Gomez-Hospital JA, Garcia Del Blanco B, Jara F.** Comparative tolera-

- bility of contrast media used for coronary intervention. *Drug Safety* 2002; 25:1079-1098.
24. **Baker CS, Baker LR.** Prevention of contrast nephropathy after cardiac catheterisation. *Heart* 2001; 85:361-362.
  25. **Solomon R, Werner C, Mann D, et al.** Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994; 331:1416-1420.
  26. **Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P.** Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:1383-1388.
  27. **Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al.** Acetylcysteine and contrast agent associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:298-303.
  28. **Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Lo Sordo DW.** Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury (the APART trial). *Am J Cardiol* 2002; 89:356-358.
  29. **Allaqaband S, Tumuluri R, Malik AM, et al.** Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Catheter Cardiovasc Interv* 2002; 57:279-283.
  30. **Durham JD, Caputo C, Dokko J, et al.** A randomized, controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62:2202-2207.
  31. **Kay J, Chow WH, Chan TM, et al.** Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289:553-558.
  32. **Baker C, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ.** A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction. The RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:2114-2118.
  33. **Birck R, Krzossok S, Markowitz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C.** Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003; 362:598-603.
  34. **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; 343:180-184.
  35. **Waybill MM, Waybill PN.** Contrast-media induced nephro-toxicity: identification of patients at risk and algorithms for prevention. *J Vasc Interv radiol* 2001; 12:3-9.
  36. **Carraro M, Mancini W, Artero M, et al.** Dose effect of nifedipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic contrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11:444-448.
  37. **Erley CM, Duda SH, Rehfuss 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; 14:1146-1149.
  38. **Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N.** The role of theophylline in contrast-induced nephropathy. A case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; 17:1936-1941.
  39. **Kurnik BR, Allgren RL, Genter FC, et al.** Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 31:674-680.
  40. **Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al.** Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2284-2291.
  41. **Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, et al.** Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; 57:1675-1680.
  42. **Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al.** The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; 349:1333-1340.
  43. **Vogt B, Ferrari P, Shonholzer C, et al.** Prophylactic hemodialysis after contrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2003; 111:692-398.
  44. **Merten GJ, Burgess PW, Gray LV, et al.** Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate. A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 291:2328-2334.

