



Gondolatok a kontrasztanyag-nephropathiáról kardiológiai szempontból

Moser György¹, Légrády Péter², Ábrahám György², Herczeg Béla¹

¹Jász-Nagykún-Szolnok Megyei Hetényi Géza Kórház-Rendelőintézet, Kardiológiai Osztály, Szolnok

²SZTE ÁOK, I. sz. Belgyógyászati Klinika, Nephrologia-Hypertonia Centrum, Szeged

Levelezési cím: Dr. Moser György, e-mail: mosergy@t-online.hu

A kontrasztanyag-nephropathia egy létfontosságú szerv funkcióját veszélyeztető szövődmény, amely a koronária-angiográfia és a koronária-intervenció diagnosztikus értékével szemben a mérleg másik serpenyőjében nemegyszer azonos tömeget képvisel. Magyarországon az érintett betegek száma évente nagyságrendileg akár több ezer lehet. A szerzők áttekintik a fenti szövődmény patogenezisét, illetve prevenciójának, terápiájának lehetőségeit. Kiemelten elemzik, hogyan hatnak a kontrasztanyag-nephropathiával szemben protektív hatású szerek a szisztémás hemodinamikára, az utóbbi pedig a renalis perfúzióra, renalis funkcióra. Lényegi kérdés, hogy kardiológiai szempontból vannak-e kihasználható tartalékok az aktuális szisztémás és renalis hemodinamikai státusz javítására, illetve tud-e a kardiológiai és a toxikológiai megközelítés hozzátenni ezen alapvetően nefrológiai kórkép szemléletéhez, prevenciójának, terápiájának finom hangolásához.

Kulcsszavak: kontrasztanyag, kontrasztanyag-nephropathia, renalis perfúzió

Thoughts about radiocontrast-induced nephropathy from the aspect of cardiology

The radiocontrast-induced nephropathy is a complication that puts the function of a vital organ in danger. The risk of this procedure on a scale, compared to the diagnostic (and therapeutic) value of coronarography and coronary interventions, represents similar weight more than ones. In Hungary the number of patients concerned could be a couple of thousand. The authors survey the pathogenesis of this clinical condition as well as the possibilities of its prevention and treatment. The main point to consider is: what effects do agents administered for protection against radiocontrast-induced nephropathy have on systemic hemodynamic, and what is the impact of these effects on renal perfusion and function? A key question is whether cardiac reserves exist to support improvement of systemic and renal hemodynamics status, and if cardiologic and toxicological approaches can augment the prevention and therapy of this primarily nephrologic condition.

Keywords: radiocontrast, radiocontrast-induced nephropathy, renal perfusion

Bevezetés

Egy „modern” háborúban történt, hogy a hadvezetés logikusan gondolkodó civilek csoportját gyűjtötte össze és kérte, hogy tegyenek észrevételeket, vessenek fel kérdéseket hadviselésükkel kapcsolatban. A meghívottak e téren abszolút laikusok voltak, nem ismeretek kitaposott utat, megszokást, semmiféle rossz beidegződés vagy szolgálati fegyelem nem kötötte őket, s így meglepően sok „hasznosítható, új ötlet” született.

Érdemes elgondolkodni azon, hogy ez a koncepció nemcsak a pusztítás tökéletesítését szolgálhatja. E szemlélet jegyében kardiológiai, illetve toxikológiai nézőpontból közelítünk meg egy nefrológiai kórképet, a radiokontraszt-anyagok indukálta nephropathiát. Elkülönítjük a vizsgálattal nyert eredmények, a patofiziológiai alapon nyugvó érvek és a klinikai tapasztalatok alapján történt felvetések szintjét. Egyértelműen foglaltunk állást az elvetendő „terápiás megközelítések” vonatkozásában.

Általános megfontolások

A kontrasztanyag-indukálta nephropathiának (KIN) több definíciója ismert az irodalomban, néhányat az 1. táblázatban ismertetünk.

A kórfolyamat általában 3-5 nap múlva „tetőzik”. Reverzibilitás esetén a restitúció 1-3 hetet vesz igénybe. Incidenciája fejlett országokban egymillió lakosra számítva évente 2000 eset feletti.

A KIN legfontosabb rizikófaktorait a 2. táblázatban foglaltuk össze.

A KA legfőbb tulajdonságait toxikológiai szempontból a 3. táblázatban ismertetjük.

A kontrasztanyag indukálta nephropathia patogenezise

A KIN patogenezisét illetően még sok a „fehér folt”, de sok mozaikkockát már ismerünk. A KA-ok toxikus hatásában primer iniciáló faktorként a KA-ok ozmotikus ha-

1. TÁBLÁZAT. A KIN definíciói

A „klasszikus definíció”: 25%-ot vagy 44 $\mu\text{mol/l}$ -t (megfelel 0,5 mg/dl-nek) meghaladó szérumban kreatinin emelkedés jodínált kontrasztanyag (KA) beadását követően 24-48 órán belül. Lényeges, hogy a renalis funkció károsodásának más oka nem explorálható (1, 2).

25%, illetve 50%-ot elérő, vagy 0,5, illetve 1 mg/dl abszolút értékű szérumban kreatininemelkedés a kiinduló állapothoz képest (3, 4) 100%-ot vagy 1 mg/dl-t meghaladó szérumban kreatininemelkedés, vagy 5 mg/dl posztprocedurális szérumban kreatininszint, vagy dialízist igénylő akut veseelégtelenség kialakulása (5).

2. TÁBLÁZAT. A KIN rizikófaktorai

Kedvezőtlen szisztémás hemodinamikai állapot, amely a renalis hemodinamikai státuszt is involválja (7).

Diabetes mellitus – a renalis perfúzió már akkor károsodott lehet, amikor a vesefunkciós laborparaméterek még nem mutatnak eltérést.

A KA beadásakor már fennálló veseelégtelenség-károsodás: 30-60 ml/perc közötti glomeruláris filtrációs ráta (GFR) mérsékelten emeli a kockázatot, 30 ml/perc alatt már magas rizikóval számolhatunk.

Anémia nemcsak a fennálló veseelégtelenséget kísérő indikátor, hanem a veseparenchima iszkémiát promotáló patogenetikai tényező is.

Hipertónia, ateroszklerózis, időskor.

Egy héten belül ismételt KA-adás.

A KA mellett további, potenciálisan nefrotoxikus gyógyszerek együtthatása.

A nem ionos, izozmotikus, illetve hipozmotikus KA-k adásával, a beadott KA mennyiség csökkentésével a KIN kialakulásának kockázata mérsékelhető (8, 9). A Magyarországon forgalomban lévő készítmények közül a Visipaque a legkevésbé nefrotoxikus, ozmotikus nyomása 270 mOsm/kgH₂O.

3. TÁBLÁZAT. A kontrasztanyagok toxikológiai szempontból

A hiperozmotikus KA-k az intracelluláris (IC) térből folyadékot mobilizálva, átmenetileg az extracelluláris (EC) kompartmentet volumenüknél nagyobb mértékben növelik. Az EC tér expansziójának 1/3-a az intravaszkuláris térfogat növelését jelenti. A továbbiakban KA-ok a kapilláris membránon áthatolva a teljes EC folyadéktérben ekvilibrálódnak, e disztribúció lassítja a KA-ok eliminációját.

A KA-ok az első glomeruláris passzázs során exkretálódnak, van tubuláris KA-reabszorpció (9).

Mint aspecifikus detoxikáló beavatkozásnak, helye lehet minden – a KA-eliminációt fokozó – gyógyszeres vagy eszközös intervenciónak az expozíciós idő csökkentésére (2, 11).

Az egy héten belül ismételt KA-expozíció kedvezőtlen hatása arra utal, hogy van „biológiai kumuláció” (hatáskumuláció).

A nefrotoxicitás vonatkozásában lényegi szerepet tulajdonítanak a KA-ok ozmotikus-viszkózus hatásának, van létjogosultsága a KA hígításának akár a toxikológiai értelemben vett támadásponton, de már a szérumban is. Azon vizsgálatokban, amelyekben intraarteriálisan adva a KA-ot magasabb kockázatúnak találták az intravenásan adotthoz képest, az utóbbi alkalmazásnál a vesébe kerülés előtt a KA-ok hígulásának tulajdonítanak protektív szerepet (10).

tása, viszkozitása (ozmotikus stressz) valószínűsíthető. Az in vitro hipozmoláris, illetve izozmotikus KA-ok alkalmazása (összehasonlítva a hiperozmotikus KA-kal) bár kedvezőbb hatású, nem azonos az intratubuláris ozmotikus stressz eliminációjával. A hatás mechanizmusában egyik fő tényező az intrarenalis hemodinamika változása. A KA-ok a renalis vazokonstriktor- és vazodilatátor hatások eredőjét az előbbi irányba tolja el. A feltételezett mediátorok: a renalis renin-angiotenzin-aldoszteron-rendszer (RAAS) aktiválódása során felszabaduló vazokonstriktorok, az NO csökkenő koncentrációja és biológiai hozzáférhetősége, illetve az adozin mediálta vazokonstriktáció (11). Az NO fiziológiában csökkenti a Na-reabszorpciót és ezáltal az O₂-igényt a külső medullában. Az ATP fokozott mértékű hidrolízise nyomán emelkedett adozinszint a vese vaszkulaturájában vazokonstriktációt okoz (12). Jelentőséget tulajdonítanak továbbá az endotelin-1 és a prosztaglandinok megváltozott szintjének is. A vazokonstriktáció által legveszélyeztetettebb az a terület, amely fiziológiában is legközelebb áll az iszkémiás küszöbhez. A vesének az iszkémiával szemben legvulnerábilisabb régiója a vasa rectától disztális terület (a külső medullában): a Henle-kacs felszálló szára. Ez a Na-reabszorpció tekintetében a legaktívabb nephronszakasz, amely éppen ezért magas oxigénfedezetet igényel. E terület a vasa rectából kapja O₂-ellátását, amely anatómiáját tekintve hosszú, szűk lumenű ér, kifejezetten szenzitív a korábbiakban felsorolt, a lokális vazomotor tónusban létrejött változásokra (12, 13). (Fiziológiában is rendkívül alacsony itt a pO₂.) Állatkísérletek tanúsága szerint a KA-ok fokozzák a vörösvértestek aggregációs készségét, és csökkentik a vér áramlási sebességét, mindezek a perfúzió romlásának további komponensei

lehetnek. A medulláris hipoxia és a KA-ok ozmotikus hatása folytán a disztális tubulusok nagyobb Na-terhelése egyaránt aktiválja a tubulo-glomeruláris feedback-et (ld. később): amelynek hatására vas afferens konstriktió jön létre, öngerjesztővé téve a folyamatot.

A KA-ok további kedvezőtlen hatásösszetevői a direkt tubuláris citotoxikus hatásban foglalhatók össze. Az utóbbinak fontos eleme az oxidatív stressz. Az ozmotikus stressz prompt fokozza a reaktív oxigén szabad gyökök képződését. A Haber–Weiss-reakció folytán hidroxil gyökök keletkeznek, amelyek ellen nincs enzimikus védelem, e gyökök fokozott reakciókészségűek (14). (Már itt megemlítjük, hogy a Haber–Weiss-reakció pH-dependens: acidózis aktiválja, alkalózis blokkolja a folyamatot. Ennek a későbbiben ismertetésre kerülő terápiás vonzata van.) Az oxidatív stressz tubulus és endothelsérülést okoz (direkt károsodás, pro-inflammatorikus citokinek képződése, apoptózis stb. egyaránt involvált) (15, 16).

A különböző toxikus hatásmechanizmusok csak didaktikailag választhatók szét, hiszen a hiperozmoláris stressz éppen a fiziológiásan is oxigenizációval legkevésbé túlbiztosított területen fejt ki reaktív szabadgyök-képző hatását. Végző soron egyetlen, komplex, pozitív visszacsatolásokkal terhelt kaszkádról beszélhetünk.

A vese védelme kontrasztanyagok adásakor

A továbbiakban tárgyalásra kerülő, a vese védelmét célzó beavatkozások 4 fő támadásponton irányulnak (a felosztás didaktikus, egy terápiás intervenció általában több mechanizmussal fejt ki hatását):

- a szisztémás hemodinamikai állapot – és oxigenizáció – javítása.
- A renalis hemodinamikai állapot célzott javítása.
- A kontrasztanyag eliminálása, illetve hígítása nefrotoxikus támadáspontján.
- Renalis citoprotektív hatás.

A beteg hidrálása

A hidrálás azon kevés eljárások közé sorolható, amely elfogadottan terápiás értékű (17, 10).

A volumen expanzió kedvező hatásai három csoportba sorolhatók:

1. A szisztémás hemodinamika javítása, a perctérfogat (és renalis frakciójának) emelése az intrarenalis vazoaktivitást kedvező irányban modifikálja. **A KA adásakor az aktuális hemodinamikai állapot a lényeg.** Jó renalis perfúzió mellett, ha a vazodilatátor-vazokonstriktor hatások a KA adása nyomán rövid távon az utóbbi irányba billennek is, annak következményei kevésbé súlyosak (18, 11). A kongesztív szívelégtelenség kivételével a szív a Starling-görbe felszálló szárán dolgozik, a szív volumenreszponzív,

így a hidrálás, a vénás beáramlás fokozása nyomán a lökettérfogat emelkedik. A szisztolés diszfunkció progressziójával viszont a Starling-görbe ellapul, a volumenbevitel nyomán a lökettérfogat nem vagy alig nő, viszont a kisvérköri volumen és nyomás igen, tüdőödéma alakul ki. A szív volumenreszponzivitása tehát csökken, elvesz. Inotrop szerekekkel a volumen reszponzivitás javítható! A lökettérfogat, illetve a perctérfogat inotrop farmakonokkal (levosimendan, dobutamin, digitális stb.) történő emelésén kívül (vagy azokkal együtt) racionális az endogén kontraktilitási tartalékok mobilizálása, mint pl. a kórosan magas sinusfrekvencia ivabradinnal történő gyors és potens csökkentése útján, negatív inotrop hatástól mentesen. Ez utóbbi módon a lökettérfogat akár 50%-kal emelhető. (Érdemes megjegyezni, hogy a levosimendan vas afferens dilatátor hatása további előnyt jelenthet.) A hidrálás tehát a korábban leírt kaszkád „proximális”, potens gátlásának tekinthető, de bevezetése előtt nemcsak a szervezet hidráltságáról, hanem a szív várható volumen reszponzivitásáról is tájékozódni kell (19).

2. A KA-ok hígítása:

KA-ok esetén a toxikus tubuláris koncentráció fogalma értelmezhető, így a hígítás racionalitása alátámasztható.

3. A hidrálás nyomán a KA-elimináció fokozódik – mint minden toxin esetén – aspecifikus célszerű eljárás.

A beteg hidrálásának gyakorlati kérdései

A klinikumban a hidrálás számos gyakorlati kérdés vet fel, mint:

- a) a hidráló oldat összetétele,
- b) a hidráló oldat tonicitása,
- c) a hidrálás módja,
- d) a hidrálás időzítése, időtartama és intenzitása.

ad a) Hidrálásra a krisztalloid oldat a megfelelő. A plazmapótszerek, illetve a plazma-expanderek bár kisebb volumennel érik el a kívánt intravaszkuláris volumenexpanziót, preload-fokozást, perctérfogat-emelkedést mint a krisztalloid oldatok, hátrányuk, hogy onkotikus nyomással bírnak. Ez utóbbi kedvezőtlen a glomeruláris filtráció- és tubuláris hígítás fokozása tekintetében. A krisztalloid oldatban a megfelelő kation a Na⁺, anionként Cl⁻ vagy HCO₃⁻ jön szóba. Az utóbbi anionok differenciálterápiás vonatkozásairól később lesz szó.

ad b) A 0,45%-os, illetve a 0,9%-os NaCl-oldat adásának dilemmája eldöntöttnek tekinthető az utóbbi javára, s azt a patofiziológiai alapon nyugvó érvek mellett klinikai vizsgálat is alátámasztotta. A „félizotóniás” oldat infundálásának karakterisztikus hatása a poliúria, alacsony Na-tartalmú vizelettel. E hatás önmagában előnyös a tubuláris áramlás fokozása, illetve a KA hígítása szempontjából. A hátránya viszont, hogy a hipozmolaritás nemcsak a Bowman-tok felé promotálja a filtrációt, hanem a folyadék testszerte kidiffundál az inter-

sticium irányába, rövidítve a folyadék intravaszkuláris tranzit idejét. A 0,9%-os NaCl-oldat megoszlási tere az extracelluláris tér, a 0,45%-os NaCl-oldat fele pedig a teljes test vízterében ekvibrálódik – beleértve ez intracelluláris teret is. Ha KIN-nel szembeni protekcióra törekszünk, semmi nem indokolja az intracelluláris tér expanzióját. A fentiek miatt a 0,45%-os oldat nem tekinthető az intravaszkuláris volumen-expanzió, a vénás beáramlás növelés ideális eszközének (20). Az optimális tonicitású NaCl-oldat tehát 0,9%-os, az izotóniás NaHCO₃-oldat pedig 1,4%-os. (Nem szabad megfeledkezni azonban arról sem, hogy a NaCl-oldat savanyít, mert – szemben a fiziológiás szérum anionösszetétellel – az anionként csak Cl⁻-t tartalmaz.)

ad c) A parenterális hidrálás a folyadék- és elektrolitbevitelnek egyértelműen jobban kontrollálható és hatékonyabb módja, mint az orális. Kiiktatjuk a felszívódással kapcsolatos bizonytalansági faktort, s a telt gyomor veszélyeit egyaránt. Mindemellett a nagy tömegű betegellátásnál az egyszerűség, a könnyen kivitelezhetőség is releváns és méltányolandó szempont. Mérlegelendő továbbá a beteg kooperációja, ami a forszírozott folyadékbevitelhez elengedhetetlen. Lehetséges továbbá a két hidrálási út párhuzamos alkalmazása is. A PREPARED-tanulmányban a járóbetegnél alkalmazott hidrálási protokollt (1 liter folyadék megivása a kontrasztanyag adása előtt 10 órával kezdve) hasonlították össze a parenterálisan adott preprocedurális hidrálással (12 órán át 0,45%-os NaCl-oldat 75 ml/óra sebességgel), majd mindkét alcsoport 6 órán át az utóbbi infúzióból 300 ml-t kapott óránként. A két módszer effektusa érdemileg nem különbözött. Ismeretes a következő orális hidrálási javaslat is: 100 ml/ó vizsgálat előtt és után 24 órán át (18).

ad d) Amennyiben a KA adása elektív beavatkozás kapcsán történik, nem szükséges érvekkel alátámasztani annak előnyeit, ha a komplex nefroprotektív kezeléssel már a KA adása előtt a vese védetségét fokozzuk, a lehetőség szerint a hemodinamikai státuszt optimalizáljuk. Számos hidrálási protokoll ismert a szakirodalomban, néhányat ismertetünk a nem „guided”, parenterális protokollok közül:

- 1 ml/kg/ó 6 órán át csak a beavatkozás előtt,
- 3 ml/kg/ó 1 órával a beavatkozás előtt és 1,5 ml/kg/ó 6 órán át a beavatkozás után,
- 3 ml/kg/ó 1 órával a beavatkozás előtt és 1,5 ml/kg/ó a beavatkozás idején és 4 órán át a beavatkozás után,
- 1 ml/kg/ó 12-24 órával a beavatkozás előtt kezdve, a beavatkozás közben és azt követően 18 órán át,
- ismeretesek „hajlékonyabb” protokollok is: 1-1,5 ml/kg/ó 3-12 órával a beavatkozás előtt indítva, majd azt követően 6-24 órán át folytatva (21),
- 1-2 ml/kg/ó a KA adása előtt és után 6-12 órán át,
- szintén „rugalmas”, de guided protokollnak tekinthető a járóbetegeknek 3 órával, hospitalizált betegnek 6 órával a kontraszt expozíció előtt indított hidrálás, amelyet az előbbi betegcsoportban 12 órás-, az utóbbi

betegeken 6-24 órás parenterális folyadékbevitel követ. A posztprocedurális folyadékbevitel ütemét meghatározó célparaméter a 150 ml/óra céldiurézis (13).

- A POSEIDON-vizsgálatban invazív – pigtail katéterrel mért bal kamrai végdiasztolés nyomáshoz (BK-i EDP) illesztett protokoll szerint történt infúzióban a folyadékbevitel, a preprocedurálisan 3 ml/kg/óra 0,9% NaCl infúzió adása után a betegeket 3 csoportra osztva:
 - BK-i EDP < 13 Hgmm – 5 ml/kg/óra 0,9% NaCl,
 - BK-i EDP 13-18 Hgmm – 3 ml/kg/óra 0,9% NaCl,
 - BK-i EDP > 18 Hgmm – 1,5 ml/kg/óra 0,9% NaCl valamennyi esetben 4 órán át (22).

A kontrollcsoportban a betegek a fentivel megegyező preprocedurális hidrálás után fix protokoll szerint 1,5 ml/kg/óra izotóniás infúziót kaptak. A BK-i EDP „guided” infundálás szignifikánsan jobban csökkentette a KIN kialakulásának kockázatát. A vizsgálat kivitelezése bár rendkívül igényes, drága, invazív és nem veszélytelen. Üzenetei viszont extrapolálhatók a nagytömegű „mindennapi” betegellátásra:

- a hidrálással elérhető nefroprotektív hatásban jelentős kiaknázatlan tartalékok vannak.
- A nem individualizált sémák (nevezhetjük azokat orvosi intuíción alapján megalkotott protokolloknak) rendszerint volumen aluldozozást jelentenek a kontrollált hidrálással szemben.
- A BK-i EDP ismerete támpont a hidrálás intenzitásához. Fizikális tünetek, számos noninvazív vizsgálati lelet (Doppler-echokardiográfias paraméterek, mellkasröntgen, pulzoximetria stb.), illetve azok együttese támpontot nyújtanak a BK-i EDP becsléséhez, a pulmonális kongeszció korai felismeréséhez.

A kisvérköri pangás a KIN-nek éppúgy rizikófaktor, mint a hipovolémiából eredő alacsony perctérfogat. Amennyiben pangásos szívelégtelenségben sürgősséggel kényszerülünk KA adására, a hidrálással nem a KIN elleni nefroprotektió, hanem a jatrogén tödőödéma lesz ténykedésünk esetleges következménye (19). A napi gyakorlat számára viszont „take home message”, hogy a hidrálás optimális időtartama preprocedurálisan és posztprocedurálisan egyaránt 48 óra, erre kell törekedni, sz.e. a hemodinamikai státusz (többnyire noninvazív) monitorozása mellett.

A vizelet alkalizálása

A vizelet alkalizálásának protektív hatása mellett több, patofiziológiai alapon nyugvó érv sorakoztatható fel (23, 24):

- a korábban említett Haber–Weiss-reakciót az alkalózis gátolja (14).
- A nephronnak az a szakasza, ahol a pH fiziológiásan magasabb, védetségét élvez a KIN-nel szemben: a Henle-kacs leszálló szárán a víz és a Cl⁻ passzívan reabszorbeálódik, a pH kb. 7,4-re emelkedik a papilla csúcsa területén.
- A bikarbonát önmagában is scavenger hatású, peroxinitritet és más reaktív gyököket megköt.

A vizelet alkalinizálása két úton valósítható meg.

1. Alkalinizáló szubsztancia exogén bevitelével (NaHCO_3 adásával). A szervezetet alkalinizáljuk, s a homeosztatikus reguláció során alkalotikus vizelet választódik ki. A klinikai gyakorlatban elsősorban az alkalinizáló infúziók kerülnek rutinszerű alkalmazásra.
2. Az endogén alkalinizáló szubsztancia kiválasztásának serkentésével.

A két módszer között alapvető különbség, hogy míg az előbbi a szervezet alkalinizálásával jár, az utóbbi a lúgos vizelet kiválasztása mellett szisztémásan hiperklorémiás acidózissra vezet. CO_2 -retenciával járó légzőszervi betegség társulásakor a szervezet alkalinizálása akár életveszélyes hiperkapniára vezethet, míg az utóbbi esetben a metabolikus acidózis a légzőközpont stimulációja által a CO_2 -retenciót csökkentve, terápiás értékű lehet.

ad 1. Egy vizsgálat NaHCO_3 adagolási protokollja (ahol az effektívebb nefroprotektív hatást eredményezett az azonos ozmolaritású NaCl -oldatnál): 3 ml/kg/óra egy órával a kontrasztanyag adása előtt indítva, majd 1 ml/kg/óra 6 órán a beavatkozás után (25). Az alkalmazott infúzió 154 mEq/l NaHCO_3 -at, illetve NaCl -t tartalmazott. (Az izozmotikus NaHCO_3 -oldat 167 mEq/l Na^+ -t, illetve HCO_3^- -at tartalmaz, 1,4%-os.) Érdemes megjegyezni, hogy a preprocedurálisan adott NaHCO_3 -mennyiség megfelel a Magyarországon forgalomban levő 4,2%-os 10 ml-es ampullából 7,4 ampullának. Ez utóbbi fokozott KIN kockázata mellett akut beavatkozás előtt bólus formájában „sürgősségi nefroprotektív ellátás” része lehet (iv. N-acetil-cisztein-, teofilin bólussal és egyedi elbírálás alapján volumen bólussal együtt). Ismeretes a fenténél hosszabb NaHCO_3 adagolási javaslat is: 12 órával a beavatkozás előtt kezdve, illetve azt követően 24 óráig fenntartva (22).

A hemodialízissal, illetve a hemofiltrációval kapcsolatos alkalinizálásnak is jelentőséget tulajdonítanak azok protektív hatásában. Felmerül a kérdés: per os NaHCO_3 adásával, mint rendkívül egyszerű módszerrel is lehetne eredményt elérni?

ad 2. Három mechanizmust érdemes e vonatkozásban megemlíteni.

- A karboanhidráz-gátló acetazolamid (Magyarországon Huma–Zolamid néven van forgalomban), a proximális tubulusban gátolja a Na^+ , a HCO_3^- , illetve a víz reszorpcióját, a tubuláris pH-t alkalinizálja és hígítja a KA-k a fő toxikus támadáspontján. Állatkísérletben igazolták protektív hatását KIN profilaxisában (26). (Itt érdemes megjegyezni, hogy ezzel szemben a kacsdiuretikumok gátolják a $\text{Na}/\text{K}/\text{Cl}$ kotranszportert, a vizeletet acidifikálják, a szérum pH-ját viszont lúgos irányba tolják el.) Hasonló irányban változtatják a vizelet vegyhatását a tiazidok, illetve a „tiazidszerű” diuretikumok is.) Értékesíthető lehet továbbá az acetazolamid szabad víz clearance-t fokozó hatása, pl. excesszív per os vízbevitel esetén. Parenterálisan is adható, akár 500 mg pro dosi, 1000 mg/nap adagban.

- Az aldosteron szint emelkedése a vizelet acidifikálásával fokozza a vese vulnérabilitását KIN kialakulásával szemben (27). Primer hiperaldosteronizmusban karakterisztikus tünet a hipoklorémiás alkalózis, savas vizelet ürítése mellett. Az aldosteron hatás kompetitív szelektív antagonistái (pl. eplerenon), a kompetitív nem szelektív gátlói (pl. spironolakton) és a nem kompetitív aldosteron-antagonisták (triamteren, amilorid) egyaránt gátolják az aldosteron vizelet pH-t csökkentő hatását. Hasonló (de gyengébb) hatást fejtenek ki a RAAS „proximálisabb” blokkolói: a renin-antagonisták (aliskiren) és a plazma renin-aktivitást is csökkentő: β_1 -receptor-blokád, ACE-gátlók, AT1-receptor-blokkolók. Megemlíthető, hogy a proximális tubulusok sejtjeinek bazolaterális oldalán a Na/HCO_3 -kotranszporter felelős a HCO_3^- döntő hányadának reabszorpciójáért. A bikarbonát reabszorpcióját angiotenzin II szabályozza a Na^+/H^+ antiporter (ioncserélő) által. Az angiotenzin-II szintjének csökkentése, illetve a receptorok blokkálása ezen mechanizmussal is alkalinizálhatja a vizeletet (az aldosterontermelés gátlása mellett). Anélkül, hogy terápiás áttörést várnánk a fenti készítményektől, érdemes ezeket az elemeket is beépíteni a KIN-nel kapcsolatos szemléletbe.

- A hipokalémia önmagában is csökkenti a vizelet pH-t. (Ebben szerepe lehet annak, hogy a Na^+/K^+ , illetve a Na^+/H^+ -ioncsere tekintetében a szubsztrátkínálat az utóbbi irányba tolja el az arányt.) A diuretikumok hőskorában a kardiológusok közt ismert mondás volt, hogy „addig pótold a káliumot, amíg a vizelet lúgos nem lesz”. (Acetazolamid hatásban e támpont nem helytálló.) A hipokalémia e klinikai miliőben reális veszély, mert a hidráló izotóniás „alapoldat” káliummentes, és mert az alkalinizálás önmagában csökkenti a Se K^+ -szintet, s mert a KIN jellemző tünete lehet a poliuria, amely további K^+ -vesztésre vezethet. Itt tetten érhető, hogy a KIN prediszponáló tényezői mennyire egymásba folynak: pl. a hipovolémia az aldosteron-szintet emeli, az utóbbinak pedig következménye a hipokalémia.

Gyógyszeres védelem

ACE-gátlók

Gyakorlati szempontból lényeges, hogy a fenntartó ACE-gátló terápia nem alkalmas a KIN prevenciójára, de KA adása előtti elhagyásuk sem hoz benefitet (28), a terápiás célból aktuálisan iniciált ACE-gátlás pedig árthat, kerülendő. A fenti konzekvenciára tekintettel, az ACE-gátlás farmakodinamikájának csak egyetlen momentumát említjük meg. Az ACE-gátlók mellékhatása lehet az „első dózis hipotónia”. Feltételezett mechanizmusa: az ACE-gátlók a bradikinin (B) katabolizmusának gátlása mellett agonistaként kötődnek az endotheliális β_2 -receptorokhoz, amely NO-fel szabadulásra vezet. Ugyanakkor, a β_2 -receptorok tartós stimulációja e receptorokat deszenzibilizálja, a jelenség „kialszik”. A

fenntartó-, illetve az aktuálisan bevezetett ACE-gátló kezelés hatásmechanizmusában tehát különbözőségek lehetnek (29, 30, 31, 32).

A dihidralazin (Depressan)

A dihidralazin (arteriális és arteriolás vazodilatátor (mentes a negatív inotrop hatástól), szívelégtelenségben emeli a perctérfogatot. Javítja a vese véráramlását, emeli a glomeruláris filtrációs rátát (GFR), a kreatinin clearance-t. Refrakter szívelégtelenségben fenntartó dihidralazin kezelés mellett több szerző is észlelte a diuresis látványos javulását (33, 34). Ivabradin birtokában mellékhatása, a tachycardia, negatív inotropia veszélye nélkül (sinusritmusban) biztonsággal uralható. Vizsgálatot nem végeztek renoprotektív hatásának igazolására, elektív KA adás előtt kontrollált feltitrlása egyedi megítélés alapján jön szóba.

A rescue vazodilatátor terápia

Számos vazodilatátorral (felodopam, dopamin, pitvari natriuretikus peptid, kalciumcsatorna-blokkolók stb.) tettek kísérletet a KIN létrejöttének aktuális veszélye esetén a vazokonstriktió – mint patogenetikai tényező – eliminálására, de eredményt nem sikerült elérni (35). A vazodilatátorokkal szemben mind kardiológiai, mind toxikológiai szempontból több aggály is felmerült.

- A renális vazodilatátorok nem mentesek a hipotónia veszélyétől, s potenciális preload csökkentő hatásuk éppen a hidrálás egyik fő hatásösszetevőjét gyengítheti. A lokális renális vazodilatátor hatásra pedig éppen akkor lenne a legnagyobb igény, amikor a vese a legvulnerábilisabb a szisztémás hemodinamika romlásával, a hipotóniával szemben!
- Lehetséges, hogy a KIN öngerjesztő kaszkádjában a direkt toxikus hatástól túlságosan „disztális” következmény a vazokonstriktió, ezért annak oldása már nem hoz átütő benefitet.

A kalciumcsatorna-blokkolók

Protektív hatásuk KIN tekintetében nem bizonyítható, adásuk nem javasolt (36). Elgondolkodtató viszont, hogy a dihidropiridinek, amelyek a legnagyobb nyomásgradiensű érszakaszra (az arteriolákra) lokalizált támadáspontú szerek, „ráengedik” a kapillárisokra az artériás nyomást, perifériás ödémát, a vesében hiperfiltrációt okoznak miért nem tekinthetők diuretikumnak? Egy lehetséges magyarázat: hiperfiltráció esetén a primer szűrlet mennyisége nő. A vas efferens azonban a tubulusokat körbehálózó kapilláris rendszerbe folytatódik, ahol az onkotikus nyomás- és a passzív vízreszorpció is fokozódik.

A diuretikumok és a KIN kapcsolata

A diuretikum terápia vezetését e vonatkozásban érdemes három ágra osztani:

1. A már korábban beállított, fenntartó diuretikum terápia folytatása

Ha azzal a beteg „egyensúlyban van”, nem változtatunk e kezelésen. Ha a beteg fenntartó diuretikum igénye már bebizonyosodott, kardiológiai szempontból irracionális lenne azt elhagyni egy olyan beavatkozás előtt, amely potenciálisan hemodinamikai instabilitásra vezet.

2. A KIN-nel szembeni nefroprotektio céljából intencionálisan bevezetett diuretikum kezelés

A fenti koncepció nem ab ovo irracionális, de a problémakör bonyolultabb. Teoretikusan két esetben hozhatna benefitet: amennyiben bizonyítva lenne, hogy egy KA érdemileg reszorbeálódik, és azt a diuretikum blokkolja, eliminációját elősegíti (bár felmerül a kérdés, hogyan változik akkor a KA tubuláris koncentrációja és toxicitása), illetve ha a KIN által veszélyeztetett nephronszakasztól proximálisan (vagy akár a KA-k fő toxikus támadáspontján in loco) a víz-reabszorpciót gátolva, a kritikus területen a KA koncentrációját csökkenti. A puding próbája az evés: acetazolamid adása kapcsán vannak ígéretes tapasztalatok, egyebekben e spekuláció nem hozott gyakorlati előrelépést (26). (Érdemes megjegyezni, hogy a furosemid támadáspontja a Henle-kacs felszálló szárának vastag szegmentje, amely vízre impermeabilis. E gyógyszer esetén tehát a kívánt tubulus szakaszon további hígítás lehetősége fiziológiailag sem megalapozott.) Az intenzív volumenbevitelhez kapcsolt diuretikum terápia elsősorban a Na⁺ és a víz turnoverét fokozza (37). A volumen-expansio és a dehidrálás párhuzamos alkalmazása esetén az intravazális volumen változásának aktuális eredője (a pillanatnyi intravazális térfogat) nehezen megjósolható. Ezáltal a bal kamrai töltőnyomás és a GFR változása, valamint a szisztémás és tubuláris KA-hígítás is kiszámíthatatlanná válik. (Ami biztos, hogy az orvos félelmét megalapozottan csökkenti a túltöltés ellen.)

3. Rescue diuretikum terápia

Hidrálás során rákényszerülhetünk diuretikum adására (akár a „túlhidrálás miatt”, akár más okból). A per os kacsdiuretikum kedvezőbb hatású, az iv. furosemid fokozza a KIN kockázatát (de adott esetben nem tudjuk adását elkerülni). További lehetőség, hogy a preload csökkentésében domináns szerepet adunk a nitroglicerinnel, vagy más, venodilatátor készítményeknek (ISMN, molsidomin), amíg az excessz-volumen kiürül (orális diuretikum terápiával segítve), az oxigenizációt segítő eszközös intervenciók is csökkenthetik az iv. diuretikum igényt.

A diuretikumok és a KIN kockázata

A diuretikumok – elsősorban parenterálisan – több patomechanizmussal is fokozhatják a KIN kialakulásának veszélyét.

- Sui generis direkt nefrotoxikus hatás.
- Kardiológiai szempontból felvetődik a kérdés, hogy adott esetben az iv. furosemid, vagy az iv. furosemid igényét jelentő hemodinamikai állapot, vagy a kettő együtt jelenti a nagyobb veszélyt.
- A vizelet pH csökkentése (korábban részletezett a mechanizmus).

- A vénás beáramlás csökkentése, amely a hidrálással éppen ellentett irányú „spirált” indíthat el. Az utóbbi két úton jön létre. A nyilvánvaló folyadékdepléció mellett iv. furosemid adásakor karakterisztikus a direkt venodilatátor hatás (0,5-1 mg/ttkg dózis adásakor). A vénás kapacitás növelése az intravaszkuláris volumen redistribúcióját eredményezi. A vér kapacitásereken történő szekvesztrációja csökkenti a vénás beáramlást. (Ez nagyságrendileg kb. 500 ml-t jelent). Ez utóbbi effektus gyakorlatilag prompt létrejön, még mielőtt a diuresis fokozódna (38). (A tüdőödémás beteg az összvíztér kontrakciója előtt már panaszmentessé válhat.) A leírt venodilatációt a NSAID-k csökkentik/kioltják, ezért valószínű, hogy abban (is) involvált a prosztanoid anyagcsere (39).
- A diuretikus hatás nyomán az intratubuláris nyomás nő, amely átveddik a peritubuláris térbe, a peritubuláris kapillárisok kompresszióját eredményezve. A renalis perfúzió ily módon létrejövő csökkenése a vese dekapsulációjával (dekompresziójával) állatkísérletek tanúsága szerint felfüggeszthető (40).
- A mannit infúzió sem hordoz terápiás értéket az egyéb diuretikumokkal szemben (41).
- Amennyiben szekvenciális diuretikus terápia mellett döntünk, a kacsdiuretikum mellé adott indapamid mellett szólnak érvek (42, 43).

A diuretikumok és a tubulo-glomeruláris feedback

A mechanizmus lényege, hogy a disztális tubulus fokozott Na⁺, Cl⁻ és volumenterhelése az azonos nephron vas afferensének konstriktója útján a GFR-t csökkenti. A GFR csökkentése a kontrasztanyag eliminálását is gátolja. E feedback mechanizmust aktiválják pl. a tiazidok, a clopamid, a chlortalidon diuretikus hatása. Ezzel szemben a furosemid e negatív visszacsatolást gátolja, e feedback effektor szervén (a vas afferensen) a vazokonstriktót blokkolja. A furosemid ex vivo izolált vas afferensen is kifejti vazodilatátor hatását, amelyet („paradox vazodilatáció” kifejezéssel is illetnek). Amennyiben tehát diuretikum indikációja merül fel, a fentiek érvet jelentenek a furosemid preferenciája mellett (44).

A KIN és a prosztanoid anyagcsere

A KIN profilaxisában fontos szerepe van annak, hogy kerüljük a nefrotoxikus, illetve a vesefunkciót aktuálisan kedvezőtlenül befolyásoló gyógyszerek adását (39).

- A nem szteroid gyulladásgátlók (NSAID-k) mind a kedvezőtlen szisztémás hemodinamikai hatásai (szisztémás vaszkuláris rezisztenciafokozódás, vérnyomás-emelkedés, potenciálisan pulzustérfogatcsökkenés), mind renalis hatásai folytán a KIN létrejöttére predisponálnak (45).
- A ciklooxygenáz-gátló NSAID-k gátolják a vazodilatátor prosztanoidok szintézisét (45, 46).
- Az endogén PGE₂, illetve PGI₂ fiziológiásan a GFR 20-30%-áért felelős. Na⁺ és/vagy vízdepléció, szív-elégtelenség, cirrhosis hepatitis, GFR-csökkenéssel

járó vesebetegségek esetén a renalis keringés prosztanoidin dependenciája nő. Fokozódik tehát az érzékenység NSAID-kel szemben.

A renalis hipoperfúzió/hypoxia a lokális PGE₂, illetve PGI₂-termelést fokozza (kompenzáló, protektív mechanizmusnak tekinthető) (47, 48).

- A kardiológiában mindennapos az ASA adása, amely irreverzibilis ciklooxygenáz-gátló. Ezért (is) fontos a hatékony, de alacsony dózisban történő tromboprofilaktikus adása. Pericarditis tüneti terápíjára (de myocarditisben nem!), postthoracotomiás szindróma kezelésében kerül sor általában NSAID-k kardiológiai alkalmazására (49).

A teofillin

A teofillin az adenosin hatását az A₁-, illetve A₂-receptoron kompetitíve gátolja. A vas afferensen az adenosin az A₂-stimuláció útján vazokonstriktor hatást fejt ki, tehát a teofillin preglomeruláris vazodilatációt, a GFR fokozódását eredményezi. A proximális tubulusban levő A₁-receptorok blokádja a vízreabszorpciót gátolja, ami KA hígítását jelentheti a KA disztálisabb, fő toxikus támadáspontján. Kedvező hatását vizsgálat is alátámasztja (50). A sinuscsomóban az A₁-receptorok blokádja sinusvezérlés esetén vezet tachycardiára, az AV-csomóban az A₁-receptorok blokádja pitvarfibrillációban az AV-átvezetés javulását eredményezi. Az előbbit az ivabradin effektíven gátolja, kardiológiai szempontból alkalmazhatóságát kiterjeszti. A KIN prevenciójában sikeresnek ítélt 200 mg iv. teofillin helyett az adagolás igényesebb megközelítése is lehetséges. A Diaphyllin injekció aminofillint tartalmaz (teofillin-etiléndiamint, amely 85 súly% teofillint jelent). Az aminofillin telítődő dózisa 5-6 (kivételesen 7-8) mg/ttkg 20-30 perc alatt beadva, a fenntartó dózis 0,5 mg/ttkg/óra (51).

A potenciálisan kedvező hatású gyógyszerek

Az alábbiakban tárgyalásra kerülő gyógyszerek közös jellemzője, a (még) kellően alá nem támasztott, potenciális előnyök. Ha viszont a mérleg másik serpenyőjébe tesszük azok veszélyeit, lehetséges mellékhatásait, alkalmazásuk egyszerűségét, költségvonzatukat, adásuk vállalható, a vitatott benefitről sem érdemes lemondani. Nem kompetitorai, hanem komplementerei a hidrálásnak, az alkalizálásnak.

Statinok

- Potenciális tubuloprotektív hatásuk független a lipidprofilótól.
- Antiinflammatorikus, antioxidatív, endotheliális NO-termelést fokozó, angiotenzinreceptor-downreguláló, endotelin-1-szintézist gátló, illetve proinflammatorikus citokinek termelődését gátló hatásuknak lehet pozitív hozadéka.
- A fenti pleiotrop hatások a gyógyszer beadása után már néhány órával jelentkezhetnek.

- Orális készítmények, ezért a korai, profilaktikus adásuknak van relevanciája.
- A KIN patofiziológiai folyamatának dinamikája folytan a rövidtávú, nagy dózisz statinkezelés mellett szólnak érvek (pl. 80 mg atorvastatin legfeljebb egy hétig). Az ARMYDA-ACS-tanulmányban az atorvastatin első napi dózisa 120 mg volt (80+40 mg, 10 órán belül), igaz nem renoprotektív célból, de a biztonságos dózistartomány és a terápiás érték nem függ a terápiás intenciótól (52).
- Adataink vannak arra, hogy fennálló preexisztáló vesebetegség a statinok protektív hatásának elmaradását eredményezi, továbbá kétséges, hogy az N-acetilcisztein (NAC) hatásához addicionálódik-e a statin protektív hatása. Az utóbbi felveti hatásmechanizmusukban a „közös út” lehetőségét (10).
- A statin-intolerancia valós entitás.
- 4734 beteget felölelő 8 study metaanalízise alapján a statinok KIN profilaxisára egyértelműen javasoltak (alacsony LDL-koleszterinszint esetén is) (53).

N-acetil-cisztein (NAC)

- Antioxidáns, scavenger hatása direkt védelmet jelenthet a tubuláris epitelsejteken, s fokozza az NO-mediálta vazodilatációt, a renalis medullára kedvező hemodinamikai hatást gyakorol.
- A szérumban kreatininszint csökkentése háttérben felvetették a NAC hatására fokozódó tubuláris kreatinin szekréciót, illetve a kreatinin csökkent termelődését (a kreatin-kináz aktiválása útján), de felmerült annak lehetősége is, hogy a NAC a szérumban kreatinin meghatározására használt laborvizsgálati módszerekkel interferál (10).
- Dózisa 2×600-1500 mg per os vagy iv., a kontrasztanyag expozíciót megelőző napon, illetve napján. Több szerző a magasabb dózisok és a parenterális adagolás fontosságát hangsúlyozza. A Rapid Protocol for the Prevention of Contrast-Induced Renal Dysfunction tanulmányban 150 mg/kg NAC-t adtak iv. a kontrasztanyag beadása előtt, majd 50 mg/kg-t a következő 4 órában – szignifikánsan csökkentve a KIN incidenciáját (54).
- A NAC elsősorban kedvező mellékhatásprofilja alapján került a nefroprotektív szerekek ezen alcsoportjába, nem kell, hogy az terápiás értékét illetően feltétlenül alárendeltséget jelentsen.

Az ellentmondásos irodalmi adatok ismeretében is, a betegágy mellett „igen-nem” döntéseket kell hozni. A statinok és az NAC kifejezetten kedvező hatásúak, s ennek a napi gyakorlatban (adekvát dózissal és időzítéssel) tükröződnie kell.

Aszkorbinsav

- Antioxidáns hatásától várjuk a renoprotektív hatását (7).
- Per os 3 g preprocedurálisan, majd a beavatkozást követően 2 g kedvező hatásúnak bizonyult.

Extrarenalis KA-elimináció

- Károsodott vesefunkció esetén a KA-k renalis clearance-je csökken, nő a KA-k expozíciós ideje, a „single-nephron kontraszterhelés” fokozódik, időben elhúzóódik. A krónikusan ledált vese rendkívül vulnérabilis a KA-k toxikus hatásával szemben, a reziduális vesefunkció védelme kiemelt fontosságú (55, 56, 57, 58). Mindez érvet jelent a veseműködés pótlása mellett.
- A KA-k eliminálására a hemodialízis és a veno-venosus hemofiltráció megbízható, hatékony eljárások, a peritoneális dialízis kevésbé effektív, nem javasolt.
- Kulcsfontosságú a KA kontaktidejének minimalizálása. A KA beadását minél gyorsabban követő hemodialízisnek, illetve a KA expozícióval szimultán, folyamatos veno-venosus hemofiltrációnak a KIN szempontjából leginkább veszélyeztetett betegpopuláción van létjogosultsága (59).
- Szerepe lehet a KA-ok okozta volumenterhelés eliminálásában is.
- A haemodialízis és a haemofiltráció kedvező hatásáról nem választható le azok alkalizáló hatásából eredő renoprotektív hatása.
- Semmi nem indokolja, hogy az extrarenalis KA-eliminációra, mint monoterápiára szorítkozzunk. Fontos, hogy az optimális KA-t válasszuk, illetve párhuzamosan alkalmazzuk a korábban felsorolt nefroprotektív eljárásokat (60).

Megbeszélés

A KIN interdiszciplináris probléma, megelőzése és kezelése is több szakterületen átfelölő ismeretet igényel. Kulcsfontosságú a hemodinamikai állapot (és azáltal a vese perfúzió-oxigenizáció) optimalizálása. Kontraindikációit, illetve veszélyeit szem előtt tartva, „belépő” a guided hidrálás, amely a vénás beáramlásból származó előnyök mellett a KA hígítása és eliminálása szempontjából is kedvező hatású. A kellő körültekintéssel vezetett alkalizálás, a NAC, a statinok, illetve a teofilin individuális elbírálás alapján történő kombinációja mind a profilaxis, mind a terápia szempontjából (a hangsúlyt az előbbire érdemes helyezni) érdemi benefitet jelent. A tévhitek és terápiás pótcselekvések pedig a jobbik esetben indifferens tényezők.

Következtetések

A KIN veszélye a napi gyakorlat problémája egy „törrékeny betegpopuláción”. A patofiziológiai és farmakodinamikai ismeretek bővülése nyomán, a kontrasztanyag vizsgálat elvégezhetőségének és biztonságos vezetésének mérlegelésekor egyre több érv kerül a mérleg „igen” serpenyőjébe. Mindez egyértelműen a beteg előnyére válik. Kulcsfontosságú, hogy az indikáló orvos reálisan értékelje a vizsgálat általi kockázat-ha-

szon kérdését. Ha a vizsgálatra szükség van, akkor világosan indikálja ezt és írásban felelősséget vállalva jelezze ezt a vizsgáló invazív kardiológus vagy radiológus felé, hogy az ne hozzon – legtöbbször saját védelme érdekében – a beteg számára hátrányos döntést a vizsgálat megtagadásával.

Irodalom

1. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005; 172(11): 1461–71. DOI: 10.1503/cmaj.1040847
2. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky, E et al. A simple risk score for prediction of contrast induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1393–99. DOI: 10.1016/j.jacc.2004.06.068
3. Katzberg RW. Urography into the 21st century: new contrast media, renal handling, imaging characteristics, and nephrotoxicity. *Radiology* 1997; 204: 297–312. DOI: 10.1148/radiology.204.2.9240511
4. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–153. DOI: 10.1056/NEJM198901193200303
5. McCullough 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: 368–374.
6. Kárpáti I, Mátus J, Karátson A. Akut veseelégtelenség. In: *Klinikai nephrologia: a vese belgyógyászati betegségeinek kézikönyve/szerk. Kakuk György. Medicina; 2004. p. 516–559.*
7. Pucelikova T, Dangas G, Mehran R. Contrast-Induced Nephropathy. *Catheterization and Cardiovascular interventions* 2008; 71: 62–72.
8. Maliborski A, Zukowski P, Nowicki G, et al. Contrast-induced nephropathy – a review of current literature and guidelines. *Med Sci Monit* 2011; 17(9): 199–204.
9. McCullough P A, Bertrand ME, Brinker JA, et al. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 692–699. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.073
10. Bansal R. Contrast-Induced Nephropathy Treatment & Management. <http://emedicine.medscape.com/article/246751-treatment> DOI: 10.1155/2014/578974
11. Caiazza A, Russo L, Sabbatini M, et al. Hemodynamic and tubular changes induced by contrast media. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 578974. doi: 10.1155/2014/578974. DOI: 10.1155/2014/578974
12. Heyman SN, Reichman J, Brezis M Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; 34: 685–691.
13. Detrenis S, Meschi M, Musini S. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast induced nephropathy state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1542–50. DOI: 10.1093/ndt/gfh868
14. Pryor WA, Squadrito GL. The chemistry of peroxynitrite: a product from the reaction of nitric oxide with superoxide. *Am J Physiol* 1995; 268: L699–L722.
15. Sandhu C, Newman DJ, Morgan R, et al. The role of oxygen free radicals in contrast induced nephrotoxicity. *Acad Radiol* 2002; 9(Suppl 2): S436–S437. DOI: 10.1016/j.jacc.2006.02.073
16. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; 32: 64–71. DOI: 10.1053/ajkd.1998.v32.pm9669426
17. Persson PB, Patzak A. Renal haemodynamics alterations in contrast medium – induced nephropathy and the benefit of hydration. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20(Suppl 1): i2–i5. DOI: 10.1093/ndt/gfh1066
18. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; 98: 59K–77K. DOI: 10.1016/j.amjcard.2006.01.024
19. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-Induced Nephropathy After Percutaneous Coronary Interventions in Relation to Chronic Kidney Disease and Hemodynamic Variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13–19. DOI: 10.1016/j.amjcard.2004.08.056
20. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, 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: 329–336. DOI: 10.1001/archinte.162.3.329
21. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, et al. PREPARED: Preparation for Angiography in Renal Dysfunction: randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterisation in mild-to-moderate renal dysfunction *Chest* 1998; 114: 1570. DOI: 10.1378/chest.114.6.1570
22. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet* 2014; 383: 1814–1823. DOI: 10.1016/S0140-6736(14)60689-9
23. Alpern RJ. Renal acidification mechanisms. In: Brenner BM, ed. *The Kidney*. 6th ed. Philadelphia, Pa: WB Saunders; 2000. p. 455–519.
24. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy with Sodium Bicarbonate. *JAMA* 2004; 291: 2328–2334. DOI: 10.1001/jama.291.19.2328
25. Hoste EA, De Waele JJ, Gevaert SA, et al. Sodium bicarbonate for prevention of contrast induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Nephrol Dial Transplant* 2010; 25: 747. DOI: 10.1093/ndt/gfp389
26. Novikov M, Molitoris B, Campos S, et al. Renoprotective properties of acetazolamide in rat model of contrast media induced renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003; 14: 345A
27. Baker CSR, Baker LRI. Prevention of contrast nephropathy after cardiac catheterization. *Heart* 2001; 85: 361–362.
28. Reid J, Lees KR, Squire J. First dose hypotension and ACE inhibitors in heart failure. *Adis International* 1995. DOI: 10.5507/bp.2004.020
29. Chinese cardiac study collaborative group. Oral captopril versus placebo among 13634 patients with suspected acute myocardial infarction: interim report from the Chinese Cardiac Study (CCS-1). *Lancet* 1995; 34: 686–687. DOI: 10.1016/S0140-6736(95)90866-8
30. Semple PF, Lever AF. Vasovagal reactions to cardiovascular drugs: the first dose effect. *J of Hypertension* 1988; 6: 601–604.
31. Squirel B, Mac Fadyen RJ, Reid JL, et al. Differing early blood pressure and renin-angiotensin system responses to first dose angiotensin converting enzyme inhibitors in congestive heart failure. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 27: 657–666.
32. Rosenstock JL, Bruno R, Lubarsky L, et al. The effect of withdrawal of ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers prior to coronary angiography on the incidence of contrast-induced nephropathy. *Int Urol Nephrol* 2008; 40(3): 749–755. DOI: 10.1007/s11255-008-9368-1
33. Pierpont GL, Brown DC, Franciosa JA, et al. Effect of Hydralazine on Renal Failure in Patients with Congestive Heart Failure. *Circulation* 1980; 61(2): 323–327. DOI: 10.1161/01.CIR.61.2.323
34. Vase H, Lauridsen TG, Bech JN, et al. Effects of dihydralazine on renal water and aquaporin-2 excretion in humans. *Scand J Clin Lab Inv* 2009; 69(1): 45–51.
35. Stone GW, McCullough PA, Tumin JA, et al. Felodipam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290: 2284–2291. DOI: 10.1001/jama.290.17.2284
36. Khoury Z, Schlicht JR, Como J, et al. The effect of prophylactic nifedipine on renal function in patients administered contrast media. *Pharmacotherapy* 1995; 15: 59–65. DOI: 10.1002/j.1875-9114.1995.tb04332.x
37. Majumdar SR, Kjellstrand CM, Tymchak WJ, et al. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis* 2009; 54: 602. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.03.024
38. Dikshit K, Vyden JK, Forrester JS, et al. Renal and extrarenal Hemodynamic Effects of Furosemide in Congestive Heart Failure after Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med* 1973; 288: 1087–1090. DOI: 10.1056/NEJM197305242882102
39. Lundergan CF, Fitzpatrick TM, Rose JC, et al. Effect of cyclooxygenase inhibitor on the pulmonary vasodilator response to furosemide. *J Pharmacol Exp Ther* 1988; 246: 102–106.
40. Gerkans J F Does furosemide have vasodilator activity? *Trends Pharm Sci* 1987; 8(7): 254–257.
41. Solomon R, Werner C, Mann D. Effects of Salline, Mannitol, and Furosemide on acute Decrease in Renal Function Induced by Radiocontrast Agents. *NEJM* 1994; 331: 1416–20. DOI: 10.1056/NEJM199411243312104
42. Mosby LeBel M, Grose JH, Belleau, et al. Antihypertensive effect of indapamide with special emphasis on renal prostaglandin production. *Curr Med Res Opin* 1983; 8(Suppl 3): 81–6. DOI: 10.1185/03007998309109841
43. Tanaka M, Oida E, Nomura K, et al. The Na⁺-excreting efficacy of indapamide in combination with furosemide in massive edema *Clin Exp Nephrol* 2005; 9: 122–126. DOI: 10.1007/s10157-005-0339-x
44. Oppermann M, Hansen P B, Castrop H, et al. Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. *Am J Phys* 2007; 293: 279–287. DOI: 10.1152/ajprenal.00073.2007
45. Vane JR. Introduction: Mechanism of action of NSAIDs. *Br J Rheumat* 1996; 35(suppl): 1–3. DOI: 10.1007/978-3-662-04047-8_1
46. Szer IS, Goldstein C, Kurtain PS. Paucity of renal complications associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in children with chronic arthritis. *J Pediatr* 1991; 119: 8–15.
47. Maarten WT, Glenn M, Philip A, et al. Brenner and Rector's. *The Kidney E-Book* Saunders 2012.
48. Johnson RJ, Feehally J, Floege J. *Comprehensive Clinical Nephrology* Saunders; 2014.
49. Imazio M, Adler Y. Treatment with aspirin, NSAID, corticosteroids, and colchicine in acute and recurrent pericarditis. *Heart Fail Rev* 2013 May; 18(3): 355–60. DOI: 10.1007/s10741-012-9328-9.
50. Huber W, Ilgmann K, Page M, et al. Effect of Theophylline on Contrast Material – induced Nephropathy in Patients with Chronic Renal Insufficiency: Controlled, Randomized, Double-blinded Study. *Radiology* 2002; 223(3): 772–79. DOI: 10.1148/radiol.2233010609
51. Kacmarek RM. *Current Respiratory Care D. C. Decker Inc., 1988.*
52. Pattii G, Pasceri V, Colonna G, et al. Atorvastatin pretreatment improves outcomes in patients with acute coronary syndromes undergoing early percutaneous coronary intervention: results of the ARMYDA-ACS randomized trial. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49(12): 1272–8. DOI: 10.1016/j.jacc.2007.02.025
53. Barbieri L, Verdoia M, Schaffer A, et al. The role of statins in the prevention of contrast induced nephropathy: a meta-analysis of 8 randomized trials DOI: 10.1007/s11239-014-1076-3.
54. Baker C S, Wrapp A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast induced renal dysfunction: The RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 4: 2114–2118. DOI: 10.1016/S0735-1097(03)00487-X
55. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy in high risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155. DOI: 10.1056/NEJMoa023204
56. Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; 111: 692–698. DOI: 10.1016/S0002-9343(01)00983-4
57. Lehnert T, Keller E, Gondolf K, et al. Effect of haemodialysis after contrast medium administration in patients with renal insufficiency. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 358–362.
58. Marenzi G, Lauri G, Campodonico J, et al. Comparison of two haemofiltration protocols for prevention of contrast induced nephropathy in high risk patients. *Am J Med* 2006; 119: 155–162. DOI: 10.1016/j.amjmed.2005.08.002
59. 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. DOI: 10.1056/NEJMoa023204
60. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, et al. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012; 125: 66. DOI: 10.1016/j.amjmed.2011.06.029.