

Marianna Lichosik, Anna Jung,
Mateusz Spałek, Kamil Chorążka

Received: 21.11.2012

Accepted: 05.12.2012

Published: 31.12.2012

Nefropatia kontrastowa

Contrast-induced nephropathy

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej, Centralny Szpital Kliniczny MON WIM w Warszawie.

Kierownik Kliniki: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej CSK MON WIM,

ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, tel.: 22 681 72 36, faks: 22 681 67 63

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Aktualne dane kliniczne wskazują, że nefropatia kontrastowa (*contrast-induced nephropathy*, CIN), definiowana jako nagłe – w ciągu 48-72 godzin – pogorszenie funkcji nerek po podaniu kontrastu, występuje o wiele częściej, niż dotychczas sądzono. W większości przypadków przebieg nefropatii kontrastowej jest łagodny i przemijający, niemniej udowodniono, że nawet niewielkie upośledzenie funkcji nerek powoduje odległe następstwa kliniczne. Rozpoznanie dodatkowo utrudnia fakt, że uszkodzenie nerek spowodowane podaniem kontrastu zazwyczaj przebiega bez wyraźnych objawów klinicznych i skąpomoczny. Aktualnie naukowcy koncentrują się na doskonaleniu postępowania diagnostycznego oraz próbach opracowania skutecznych protokołów postępowania profilaktycznego. Ponieważ kryterium wzrostu stężenia kreatyniny jest stosunkowo późnym wskaźnikiem ostrego uszkodzenia nerek, poszukuje się bardziej użytecznych markerów. Do budzących duże nadzieje na wykorzystanie kliniczne należą cystatyna C, NGAL i interleukina 18. Wiele publikacji skupionych jest na próbach identyfikacji czynników ryzyka dla wystąpienia nefropatii kontrastowej. Wiadomo już, że szczególną ostrożność, przy donaczyniowym podawaniu kontrastu, należy zachować w przypadku pacjentów z przewlekłą chorobą nerek czy cukrzycą. Do czynników ryzyka zależnych od procedury zaliczamy rodzaj i dawkę środka kontrastowego, sposób podania substancji kontrastowej oraz powtarzalność zabiegu w krótkich odstępach czasu. W postępowaniu profilaktycznym największą wartość ma adekwatne nawodnienie chorego, a wśród testowanych środków farmakologicznych największe nadzieje w chwili obecnej budzi N-acetylocysteina.

Słowa kluczowe: nefropatia kontrastowa, kreatynina, środki kontrastowe, ostre uszkodzenie nerek, osmolalność, N-acetylocysteina

Summary

Recent clinical data suggest that contrast-induced nephropathy (CIN), defined as a rapid deterioration of renal function that usually occurs 48-72 hours after the administration of the contrast agent, is much more common than previously thought. In most cases, the clinical course of acute renal failure is mild and transient, but it has been proved that even a subtle impairment of renal function causes severe clinical consequences in the future. The difficulties in diagnosis of CIN is further aggravated by the fact that the kidney damage caused by contrast agent administration usually takes place without obvious clinical symptoms and oliguria. Current researches focus on improving the diagnostic process and try to develop effective prophylactic protocols. The increase in serum creatinine concentration is relatively late indicator of acute kidney injury thus more useful markers are being investigated. High expectations are given by clinical use of cystatin C, NGAL and interleukin 18. Many publications are focused on attempts of identifying risk factors of contrast-induced nephropathy. It is already known that a very careful intravascular contrast administration is needed in case of patients with chronic renal disease or diabetes mellitus. Procedure dependable risk factors are as following: a type and dose of contrast agent, a method of contrast administration or repeatability of the procedure in a short period of time. The highest prophylactic value has an adequate hydration of the patient, moreover, N-acetylcysteine has been found as the most promising pharmacological agent.

Key words: contrast-induced nephropathy, creatinine, contrast agents, acute kidney injury, osmolality, N-acetylcysteine

ROZPOZNAWANIE NEFROPATII KONTRASTOWEJ

Nefropatia kontrastowa lub pokontrastowa (*contrast-induced nephropathy, CIN*) to nagłe pogorszenie funkcji nerek, które pojawiło się w ciągu 48-72 godzin w następstwie podania radiologicznego środka kontrastowego, przy braku innej przyczyny uszkodzenia nerek. W ostatnich latach obserwuje się intensywny rozwój diagnostyki obrazowej, w tym badań z wykorzystaniem radiologicznych środków kontrastowych, w związku z czym coraz więcej badań naukowych poświęca uwagę zjawisku CIN. W większości przypadków przebieg nefropatii kontrastowej jest łagodny, a stężenie kreatyniny w surowicy powraca do wartości wyjściowych w ciągu 7-10 dni. Zazwyczaj nie obserwuje się oligurii. Rzadko zdarza się niewydolność nerek, wymagająca leczenia dializami. Wyjątek stanowią pacjenci z dodatkowymi obciążeniami, szczególnie posiadający wyjściowo upośledzoną funkcję nerek czy chorujący na cukrzycę. Aktualnie brakuje standardowej definicji nefropatii kontrastowej, co utrudnia porównywanie badań i uzyskanych wyników. W 2005 roku AKIN (Acute Kidney Injury Network) zaproponowała nowe kryteria diagnostyczne ostrego uszkodzenia nerek (*acute kidney injury, AKI*), do którego doszło w ciągu 48 godzin od zadziałania czynnika nefrotoksycznego (w tym kontrastowego środka cieniującego). Zaproponowano dwa odrębne kryteria diagnostyczne: pierwsze jest oparte na bezwzględnym wzroście kreatyniny w surowicy o $>0,3$ mg/dl (>25 μ mol/l), wzrost procentowy o $>50\%$ wartości wyjściowej, drugie to zmniejszenie wydalania moczu $<0,5$ ml/kg/godz. przez >6 godzin. Definicja zaproponowana przez AKIN została opracowana w celu ujednoczenia kryteriów rozpoznania ostrego uszkodzenia nerek. Wadą klasyfikacji AKIN jest mała czułość i fakt, że nie bierze pod uwagę etiologii i patofizjologii ostrego uszkodzenia nerek. Dodatkowo kryterium wzrostu kreatyniny nie jest dość czułe, a używane kryterium diurezy nie ma wartości w postaciach uszkodzenia nerek przebiegających bez skąpomoczu. Brak jednolitych kryteriów diagnostycznych może być przyczyną zarówno nadrozpoznawalności, jak i niedorozpoznawalności CIN. Szczególne trudności rozpoznawania tej jednostki chorobowej dotyczą dzieci. Zakłada się, że efekt działania środków kontrastowych na nerki jest podobny u dzieci i dorosłych, a dostępne w piśmiennictwie protokoły prewencyjne opracowane dla dorosłych po modyfikacji zaleca się również u dzieci.

MARKERY USZKODZENIA MIĄSZU NEREK

Markerami uszkodzenia mięszu nerek są końcowe produkty przemiany związków azotowych. Należą do nich azot pochodzący z mocznika we krwi (*blood urea*

nitrogen, BUN) oraz kreatynina w surowicy. Przydatność stężenia kreatyniny jako obiektywnego parametru jest jednak ograniczona, ponieważ zależy ono od wieku, masy mięśniowej, płci czy stosowanych leków. Wartości stężenia kreatyniny uznawane za prawidłowe dla osób dorosłych i dzieci nie są jednakowe. U dzieci stężenie kreatyniny wzrasta wraz z wiekiem, a górna granica normy dla dzieci jest niższa w porównaniu z osobami dorosłymi. Ponadto wartości oznaczeń mogą różnić się nieznacznie w zależności od laboratoriów. W przypadku dzieci używanie stężenia kreatyniny jako pojedynczego markera uszkodzenia nerek może być niewystarczające. W ostrym uszkodzeniu nerek kreatynina wzrasta stosunkowo późno, a prawidłowe stężenie tego parametru nie oznacza prawidłowej funkcji nerek. Dla przykładu wzrost stężenia kreatyniny od 0,4 mg/dl do wartości 0,8 mg/dl u 10-letniego chłopca może mieć znaczenie kliniczne i sugerować uszkodzenie nerek, pomimo że oba parametry mieszczą się w granicach wartości prawidłowych dla wieku. Bardziej przydatnym parametrem oceniającym funkcję nerek jest obecnie ocena filtracji kłębuszkowej eGFR. U dzieci parametr ten wylicza się najczęściej za pomocą wzoru Schwartz – jego obliczenie wymaga znajomości stężenia kreatyniny i wzrostu dziecka:

$$eGCR \text{ (ml/min/1,73 m}^2\text{)} = \frac{\text{wzrost (cm)} \times 0,413}{\text{stężenie kreatyniny we krwi (mg/dl)}}$$

Istotnym problemem klinicznym jest „niedorozpoznawalność” nefropatii kontrastowej, wynikająca z faktu, że nie zawsze dostępne jest wyjściowe stężenie kreatyniny, ponadto pacjenci po procedurach związanych z podaniem środków kontrastowych są wypisywani po 24-48 godzinach, a niekiedy procedury te są wykonywane w warunkach ambulatoryjnych. Ponieważ dotychczas stosowane kryteria AKI oparte na stężeniu kreatyniny i ilości wydalanego moczu mają określone ograniczenia oraz niewystarczającą czułość, podejmowane są wysiłki w celu znalezienia bardziej czułych markerów, lepiej obrazujących procesy ostrego uszkodzenia nerki w różnych sytuacjach klinicznych. Do markerów budzących duże nadzieje na wykorzystanie kliniczne należą: cystatyna C, lipokalina związana z żelatyną neutrofilów (NGAL), interleukina 18 (IL-18), cząsteczka uszkodzenia nerki 1 (KIM-1)⁽¹⁾.

PATOFIZJOLOGIA OSTREGO USZKODZENIA NEREK PO PODANIU KONTRASTU DONACZYNIOWO

Uszkodzenie cewek nerkowych po podaniu kontrastu zazwyczaj wycofuje się w ciągu kilku dni, w odróżnieniu od uszkodzenia spowodowanego innymi czynnikami. Czynnikiem sprzyjającym wystąpieniu

CIN jest osmolalność środka kontrastowego. Do końca nie wiemy jednak, czy wpływ ten jest bezpośredni czy pośredni⁽²⁾. Głównym mechanizmem prowadzącym do uszkodzenia nerek jest skurcz naczyń nerkowych, powodujący niedokrwienie mięszu nerki, który i tak w warunkach fizjologicznych jest odżywany w obecności małej koncentracji tlenu i przepływu krwi⁽³⁾. Przypuszcza się, że główny udział w tym procesie mogą mieć jony wapnia⁽⁴⁾. Inne prawdopodobne zjawiska przyczyniające się do upośledzenia przepływu krwi przez nerki to stres oksydacyjny, wzrost stężenia adenozyliny i endoteliny (substancji naczynioskurczowych), a także zmniejszenie stężenia NO i prostacykliny (substancji naczyniorozszerzających). Toksyczne uszkodzenie cewek przez środek kontrastowy (działanie bezpośrednie) jest widoczne w badaniu mikroskopowym w postaci tzw. „nerczy osmotycznej”, choć zmiany te nie korelują ze stężeniem kreatyniny u chorego⁽⁵⁾. Oprócz wazokonstrykcji i toksycznego działania środków kontrastowych na mięsz nerki w patofizjologii CIN istotnym czynnikiem jest zwiększona lepkość krwi spowodowana środkami kontrastowymi, która powoduje dodatkowe utrudnienie w przepływie krwi w długich i wąskich naczyniach prostych^(6,7).

EPIDEMIOLOGIA NEFROPATII KONTRASTOWEJ

CIN jest trzecią najczęstszą przyczyną ostrego uszkodzenia nerek (po uszkodzeniu nerek w przebiegu wstrząsu oraz operacjach chirurgicznych), a pierwszą toksyczną przyczyną AKI u pacjentów hospitalizowanych. Stanowi przyczynę około 10% przypadków ostrego uszkodzenia nerek nabytego w szpitalu. Występowanie i przebieg CIN znacznie różni się w zależności od występowania czynników ryzyka. U osób zdrowych występuje u około 1% pacjentów po podaniu środka kontrastowego. U pacjentów obciążonych czynnikami ryzyka, takimi jak przewlekła choroba nerek czy cukrzyca, ryzyko wystąpienia CIN wzrasta do ponad 50%^(8,9). Nefropatia kontrastowa opisywana jest również u dzieci, jednak rzeczywistą częstość jej występowania trudno ustalić. Najwięcej doniesień naukowych dotyczy dzieci po zabiegach cewnikowania serca z podaniem dotętniczym środka kontrastowego⁽¹⁰⁾.

CZYNNIKI RYZYKA WYSTĄPIENIA NEFROPATII KONTRASTOWEJ

W ostatnich latach przeprowadzane są próby identyfikacji czynników ryzyka wystąpienia nefropatii kontrastowej. Znajomość czynników ryzyka umożliwi opracowanie skutecznych metod zapobiegających wystąpieniu CIN, czyli profilaktyki. Odpowiednie przygotowanie pacjenta do badania ma również duży wpływ na zminimalizowanie ewentualnych następstw nefropatii kontrastowej.

Analizując czynniki ryzyka wystąpienia CIN, można wyodrębnić takie, które są zależne od stanu zdrowia pacjenta oraz zależne od procedury wykonywanego badania. Za główny czynnik ryzyka związany ze zdrowiem pacjenta należy uznać przewlekłą chorobę nerek (stadium 3.-5. wg klasyfikacji Kidney Disease Outcomes Quality Initiative) z upośledzoną funkcją wydalniczą nerek $<60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ ⁽¹¹⁾. Kolejne zagrożenie CIN stanowi nefropatia cukrzycowa⁽¹⁰⁾. Wśród innych czynników ryzyka wymienia się również odwodnienie, stosowanie leków nefrotoksycznych (NLPZ, cyklosporyna, aminoglikozydy), niedokrwistość, hipalbuminię, choroby wątroby, zapalenia naczyń oraz choroby sercowo-naczyniowe, w tym niewydolność serca⁽¹²⁾, nadciśnienie tętnicze czy choroby serca z niską frakcją wyrzutową lewej komory^(3,13-17). Do czynników ryzyka zalicza się ponadto wiek pacjenta⁽¹²⁾ oraz zabiegi operacyjne⁽¹¹⁾. Należy dodać, że wpływ czynników ryzyka na wystąpienie CIN jest addytywny^(18,19). Przed wykonaniem badania u chorego można podjąć próbę oszacowania ryzyka wystąpienia u niego nefropatii kontrastowej, służą do tego specjalnie opracowane skale punktowe⁽¹³⁾.

Wśród czynników ryzyka zależnych od procedury wymienia się rodzaj i dawkę środka kontrastowego, sposób podania substancji kontrastowej oraz powtarzalność zabiegu w krótkich odstępach czasu.

W badaniach obrazowych wykorzystuje się trzy generacje środków kontrastowych różniących się osmolalnością oraz lepkością. Pierwsza generacja to jonowe monomery o wysokiej molarności (około 2000 mOsm/kg H₂O), jednak mniejszej lepkości niż substancje izomolalne, np. diatrizoat. Druga generacja ma nieco niższą osmolalność (500-800 mOsm/kg H₂O), np. joheksol. Trzecią generacją kontrastów z jodiksanolem na czele są substancje izomolalne, dimeryczne. Dotychczasowe obserwacje wskazują, że im mniejsza osmolalność danej substancji, tym mniejsze narażenie pacjenta na powikłania związane z procedurami, w których trzeba ją wykorzystać^(20,21). Porównując związki wysokoosmolalne z pozostałymi, wiemy, że stanowią znacznie większe obciążenie, zwłaszcza u chorych z niewydolnością nerek i cukrzycą^(22,23).

Duże znaczenie ma dawka środka kontrastowego, szczególnie u pacjentów z czynnikami ryzyka. Dawka kontrastu zwykle jest największa w przypadku badań koronarograficznych, mniejsze objętości podaje się w badaniach TK czy urografii. Należy zauważyć, że nie ma „bezpiecznej” dawki kontrastu, a objawy nefropatii kontrastowej mogą się rozwinąć nawet po niewielkich dawkach tych środków. Z tego powodu powinno się stosować najmniejszą możliwą objętość środka kontrastowego, niezbędną do wykonania badania⁽¹⁷⁾.

W przypadku potrzeby wykonywania badań obrazowych z użyciem środków kontrastowych w krótkich odstępach czasu zalecany jest odstęp dwóch tygodni. Możemy przypuszczać, że po tym okresie procesy

naprawcze w przypadku ostrego uszkodzenia nerek są zakończone. Gdy taka przerwa nie jest możliwa, odstęp czasowy pomiędzy badaniami powinien być tak długi, jak to tylko możliwe⁽¹⁷⁾.

Istotnym czynnikiem wpływającym na występowanie CIN jest sposób podania środka kontrastowego. Większość publikacji wykazuje zwiększone ryzyko wystąpienia niepożądanych objawów ze strony nerek po dotętniczym podaniu kontrastu w porównaniu z kontrastem podanym dożylnie^(8,16,24). Prawdopodobnie ma to związek ze zmniejszoną objętością kontrastu potrzebną do wykonania badania CT czy urografii w porównaniu z objętością środka kontrastowego podawanego przy badaniach cewnikowania serca. Nie można zapomnieć o wpływie, jaki na wystąpienie CIN ma prawidłowo wyszkolona kadra wykonująca badanie kontrastowe. Na podstawie rozmów telefonicznych i kwestionariuszy internetowych Reddan i Fishman wykazali, że duża liczba radiologów spośród 509 pytanym ma problemy z jasnym sprecyzowaniem wyników laboratoryjnych definiujących CIN, określeniem wpływu CIN na stan pacjenta oraz wymienieniem czynników ryzyka sprzyjających wystąpieniu tej patologii. Niezmiernie ważne są wysoki poziom wyszkolenia kadry wykonującej takie rodzaje zabiegów diagnostycznych, w celu identyfikacji osób z grup wysokiego ryzyka, i odpowiednie podejście do chorych⁽²⁵⁾.

MOŻLIWOŚCI ZAPOBIEGANIA NEFROPATII KONTRASTOWEJ

W celu zapobiegania nefropatii kontrastowej przed każdym badaniem z użyciem środka kontrastowego trzeba rozważyć możliwość zastąpienia tego badania innymi metodami diagnostycznymi, takimi jak USG, TK bez użycia kontrastu czy rezonans magnetyczny. Jeżeli rezygnacja z użycia środka kontrastowego nie jest możliwa, należy dążyć do zminimalizowania ryzyka przez podanie jak najmniejszej jego objętości oraz użycie kontrastów o jak najmniejszej osmolalności.

Badania nad profilaktyką CIN miały za punkt wyjścia jej patomechanizm. Oceniano przede wszystkim środki farmakologiczne hamujące skurcz naczyń nerkowych, a także substancje o właściwościach antyoksydacyjnych.

Jedną z najważniejszych metod, o udowodnionej skuteczności, zapobiegającą wystąpieniu nefropatii kontrastowej jest odpowiednie nawodnienie pacjenta. Odpowiednie nawodnienie poprawia przepływ krwi przez nerki, indukuje diurezę, a co za tym idzie prowadzi do szybszej eliminacji kontrastu z nerek, zmniejsza aktywność układu renina-aldosteron, hamuje wydzielanie hormonu antydiuretycznego, a także pośrednio zapobiega redukcji endogennie produkowanych przez nerki substancji działających rozszerzająco na naczynia, takich jak prostacykliny czy tlenek azotu.

Większość autorów sugeruje podaż płynów dożylnie w objętości 1,0-1,5 ml/kg/godz. Brakuje standardów dotyczących optymalnego czasu rozpoczęcia nawadniania dożylnego przed badaniem z użyciem środka kontrastowego i długości kontynuowania nawadniania po badaniu. W jednym z protokołów zalecana jest dożylna podaż płynów co najmniej 6 godzin przed badaniem i kontynuowanie wymagających użycia środków kontrastowych w podanej powyżej dawce co najmniej 6 godzin po badaniu⁽¹⁷⁾.

W przypadku farmakologicznej profilaktyki CIN zażenie z dotychczas badanych leków nie ma potwierdzonej skuteczności w zapobieganiu nefropatii kontrastowej. W przypadku takich leków, jak fenyldopa, dopamina, blokery kanałów wapniowych, ANP (*atrial natriuretic peptide*), L-arginina, prostaglandyna E1, furosemid, mannitol i antagonist receptorów dla angiotensyny, wyniki badań są ograniczone, sprzeczne, a nawet negatywne. Za bardziej obiecujące należy uznać badania z użyciem teofiliny/aminofiliny, statyn, kwasu askorbinowego czy iloprostu, jednak wymagają one dalszej oceny.

Interesujące obserwacje dotyczą zastosowania N-acetylocysteiny (NAC), powszechnie stosowanego leku o działaniu mukolitycznym, którego antyoksydacyjne i wazodylatacyjne działanie próbuje się wykorzystywać w zapobieganiu CIN. Lek ten można podawać doustnie i dożylnie, jest stosunkowo tani i bezpieczny. Wątpliwości wzbudzają spekulacje badaczy dotyczące działania NAC na kreatyninę. Lek ten może mieć bezpośredni wpływ na metabolizm kreatyniny, obniżając jej stężenie w surowicy, co sugerowałoby brak jej wpływu na eGFR i brak korzystnego działania na funkcję nerek. W aktualnych wytycznych nie zaleca się stosowania żadnych leków, w tym NAC, w profilaktyce nefropatii kontrastowej^(8,9,17).

Nie rekomenduje się również stosowania hemodializy w celu zmniejszenia ryzyka CIN u pacjentów wysokiego ryzyka poddawanych zabiegom z użyciem środka kontrastowego. Dyskusyjne jest stosowanie hemofiltracji – jest to leczenie kosztowne i inwazyjne, dlatego wymaga dalszych badań⁽¹⁷⁾.

Należy również pamiętać o lekach nefrotoksycznych, których działanie może zwiększać ryzyko wystąpienia CIN. Zwiększone ryzyko wystąpienia nefropatii kontrastowej obserwowano u pacjentów przyjmujących diuretyki pętlowe, niesteroidowe leki przeciwzapalne, koksylidy, aminoglikozydy, amfoterycynę B czy cisplatinę. Wcześniej praktykowano odstawianie leków nefrotoksycznych u pacjentów z grup ryzyka wystąpienia CIN na 24 godziny przed badaniem. W przypadku pacjentów w stabilnym stanie klinicznym, z prawidłową funkcją nerek kontynuacja podaży niektórych leków (np. inhibitorów ACE, diuretyków, NLPZ) bywa jednak zasadna, zwłaszcza gdy odstawienie leków mogłoby być dla pacjenta bardziej szkodliwe niż następstwa

wykonywanego badania. Według aktualnych zaleceń decyzja o odstawieniu leków o udowodnionym działaniu nefrotoksycznym przed badaniem obrazowym z użyciem kontrastu u pacjentów z grupy ryzyka wystąpienia CIN powinna być podejmowana indywidualnie, po uwzględnieniu potencjalnych korzyści i skutków ubocznych takiego postępowania^(17,26).

PIŚMIENNICTWO:
BIBLIOGRAPHY:

1. Jung A., Jobs K., Žuber J.: Biomarkery uszkodzenia mięszu nerek. *Pediatr. Med. Rodz.* 2011; 7: 319-325.
2. Tumlin J., Stacul F., Adam A. i wsp.: Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 14K-20K.
3. Friedewald V.E., Goldfarb S., Laskey W.K. i wsp.: The editor's roundtable: Contrast agents and risk for contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2011; 107: 1848-1855.
4. Bakris G.L., Burnett J.C. Jr: A role for calcium in radiocontrast-induced reductions in renal hemodynamics. *Kidney Int.* 1985; 27: 465-468.
5. Moreau J.F., Droz D., Noel L.H. i wsp.: Tubular nephrotoxicity of water-soluble iodinated contrast media. *Invest. Radiol.* 1980; 15 (supl.): S54-S60.
6. Mehta R.L., Kellum J.A., Levin A.: From acute renal failure to acute kidney injury: what's changed? *NephSAP* 2007; 6: 281.
7. Kokot M., Duława J.: AKI – ostre uszkodzenie nerek – współczesne spojrzenie na zagadnienie ostrej niezapalnej niewydolności nerek. *Nefrol. Dializoter. Pol.* 2009; 13: 164-170.
8. McCullough P.A.: Contrast-induced acute kidney injury. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51: 1419-1428.
9. Sanaei-Ardekani M., Movahed M.R., Movafagh S., Ghahramani N.: Contrast-induced nephropathy: a review. *Cardiovasc. Revasc. Med.* 2005; 6: 82-88.
10. McCullough P.A., Wolyn R., Rocher L.L. i wsp.: Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am. J. Med.* 1997; 103: 368-375.
11. Bartholomew B.A., Harjai K.J., Dukkipati S. i wsp.: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am. J. Cardiol.* 2004; 93: 1515-1519.
12. Nikolsky E., Aymong E.D., Dangas G., Mehran R.: Radiocontrast nephropathy: identifying the high-risk patient and the implications of exacerbating renal function. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4 supl. 1: S7-S14.
13. Mehran R., Nikolsky E.: Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int. Suppl.* 2006; (100): S11-S15.
14. McCullough P.A., Adam A., Becker C.R. i wsp.: CIN Consensus Working Panel: Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 27K-36K.
15. Conen D., Buerkle G., Perruchoud A.P. i wsp.: Hypertension is an independent risk factor for contrast nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Int. J. Cardiol.* 2006; 110: 237-241.
16. Wong P.C.Y., Li Z., Guo J., Zhang A.: Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int. J. Cardiol.* 2012; 158: 186-192.
17. Stacul F., van der Molen A.J., Reimer P. i wsp.: Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR): Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur. Radiol.* 2011; 21: 2527-2541.
18. Gussenhoven M.J., Ravensbergen J., van Bockel J.H. i wsp.: Renal dysfunction after angiography: a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J. Cardiovasc. Surg. (Torino)* 1991; 32: 81-86.
19. Marenzi G., Lauri G., Assanelli E. i wsp.: Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2004; 44: 1780-1785.
20. Barrett B.J., Carlisle E.J.: Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-178.
21. Morcos S.K.: Contrast-induced nephropathy: are there differences between low osmolar and iso-osmolar iodinated contrast media? *Clin. Radiol.* 2009; 64: 468-472.
22. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G. i wsp.: Cost-effectiveness of iodixanol in patients at high risk of contrast-induced nephropathy. *Am. Heart J.* 2005; 149: 298-303.
23. Budano C., Levis M., D'Amico M. i wsp.: Impact of contrast-induced acute kidney injury definition on clinical outcomes. *Am. Heart J.* 2011; 161: 963-971.
24. Kini A.S., Lee P., Suleman J. i wsp.: Correlations between various gradation of serum creatinine rise and mid-term mortality after PCI. *Am. J. Cardiol.*, 16-21 października 2005 r.; TCT Abstracts Poster: 115H.
25. Reddan D., Fishman E.K.: Radiologists' knowledge and perceptions of the impact of contrast-induced nephropathy and its risk factors when performing computed tomography examinations: a survey of European radiologists. *Eur. J. Radiol.* 2008; 66: 235-245.
26. Davidson C., Stacul F., McCullough P.A. i wsp.: Contrast medium use. *Am. J. Cardiol.* 2006; 98: 42K-58K.