

Nefropatie po aplikaci jódových kontrastních látek. Je zde možnost aktivní prevence?

JAN ŠOCHMAN
Praha, Česká republika

Šochman J. **Nefropatie po aplikaci jódových kontrastních látek. Je zde možnost aktivní prevence?** *Cardiol* 2007;16(4):161–165

Nepříznivý vliv aplikace kontrastní látky na funkci ledvin, zejména u nemocných, kde je již vyjádřeno onemocnění ledvin nebo shluk rizikových faktorů s dopadem na renální funkci je dobře znám. Dosavadní preventivní opatření obsahuje aktivní výběr moderní neionické kontrastní látky, omezení podaného množství této látky a určitý cílený zásah do vnitřního prostředí a metabolismu nemocného. Z různých doporučených postupů zatím vyplývá jednoznačně pouze dostatečná hydratace nemocného. Okrajově se uvádí také podání malých dávek dopaminu (bez primárního doplnění intravaskulárního objemu však toto opatření postrádá fyziologické racionále). Doposud neurčené místo zde má bikarbonát a N-acetylcystein. Tato práce shrnuje literární názory ve světle vlastních zkušeností s podáním této látky v různých situacích.

Klíčová slova: N-acetylcystein – neionická kontrastní látka – indukovaná nefropatie

Sochman J. **Iodinated contrast agent-induced nephropathy: is there any chance for prevention?** *Cardiol* 2007;16(4):161–165

The deleterious effect of iodinated contrast agents on renal function, particularly in patients with preexisting renal disease or comorbidities associated with renal function impact, is well known. Present potential preventive options include selection of a modern nonionic contrast agent, reduction of the dose administered, and targeted intervention into the patient's internal milieu and metabolism. As regards the various recommended procedures, the patient will clearly benefit from adequate hydration and, possibly, from dopamine administration. The role of N-acetylcysteine has not been clearly defined to date. The paper summarizes some opinions appearing in the literature as perceived in the light of the author's own experience with administering the agent in various situations.

Key words: N-acetylcysteine – Nonionic contrast agent – Contrast-induced nephropathy

Problematika kontrastové nefropatie

Stále se zvyšuje počet nemocných, kteří jsou vyšetřováni různými radiologickými metodami při podání jódových kontrastních látek (angiografie, CT). Z tohoto počtu není zanedbatelný podíl nemocných, u nichž již je vyjádřen nějaký stupeň renální insuficience. Tito nemocní většinou náležejí do vyšších věkových kategorií a mohou mít celou řadu dalších komorbidit, které mají vztah k funkci ledvin: patří sem zejména arteriální hypertenze a diabetes mellitus. Podání jódové kontrastní látky může vyústit ve významné zhoršení renálních funkcí. Toto zhoršení, i když bývá většinou reverzibilní, může ovlivnit metabolismus podávaných léčiv a zcela nepochybně může ovlivnit také hemodynamickou situaci nemocných. Nefropatie způsobená jódovanou kontrastní látkou (tzv. kontrastová nefropatie, dále KN) může mít rovněž i ekonomický dopad v podobě prodloužení hospitalizace a případně může vést k dalším vynuceným léčebným po-

stupům. KN je zcela jasně multioborový problém, který se týká intervenční radiologie, klinické nefrologie, kardiologie a určitým způsobem i patofyziologie a farmakologie.

Vcelku velmi málo se ví o preexistující, často asymptomatické poruše renálních funkcí v populaci. Velmi zajímavé poznatky přinesla práce skupiny Go et al. (1), kteří provedli rozbor souboru o více než 1 120 000 nemocných bez dialýzy a kde byla vyloučena transplantace ledviny. Z rozboru vyvstal překvapující poznatek, že snížení glomerulární filtrace je přítomno ve více než 17 %! K označení snížení renálních funkcí byla užitá hodnota glomerulární filtrace < 60 ml/min/1,73 m² tělesného povrchu. Uvedená glomerulární filtrace byla vypočtena ze zkrácené podoby vzorce dle MDRD (Modification of Diet and Renal Diseases). Při podrobnějším pohledu na proměnné dle MDRD (běžně dostupné například na internetovém vyhledávací Google – heslo MDRD GFR Calculator by Stephen Z. Fadem) zde nalezneme kromě stěžejního kreatininu ještě další prvky, jako je rasa, věk a pohlaví. Jinými slovy, do kategorie nemocných se sníženou funkcí ledvin se může vlivem ostatních proměnných dostat i nemocný s hladinou kreatininu, který by v samostatném posouzení mohl být ještě v pásmu normy. Nicméně pro běžnou orientaci v rizikovosti nemocných

Z Kliniky kardiologie Institutu klinické a experimentální medicíny v Praze, Česká republika

Do redakce došlo dne 2. mája 2007; přijaté dne 22. mája 2007

Adresa pre korešpondenciu: doc. MUDr. Jan Šochman, CSc., Klinika kardiologie, IKEM, Vídeňská 1958/9, 146 21 Praha 4 – Krč, Česká republika, e-mail: jan.sochman@medicon.cz

před zvažováním podáním kontrastní látky stačí prokázat zvýšená hladina kreatininu.

Podle jedné z plauzibilních teorií o vzniku KN je jedním z klíčových mechanismů poškození ledviny kyslíkovými radikály. Tyto radikály mohou být za dané zátěžové situace ve vyšší míře tvořeny, anebo jsou v nedostatečné míře inaktivovány specifickým systémem. K tomu se navíc připojuje regionální porucha perfuze ledviny a inaktivace nitritoxidázového systému. Toto vše nemusí vůbec souviset s dříve uváděným hyperosmolálním poškozením, které dnes s ohledem na změnu užívaných kontrastních látek prakticky téměř nehrozí. Již v roce 1997 se objevila první experimentální práce o příznivém dopadu N-acetylcysteinu (NAC) na funkci ledviny vystavené ischemickému infarktu (2). V té době byla již dobře poznána farmakokinetika a biologický poločas NAC (3). Průlomovou prací pro další chápání významu N-acetylcysteinu u KN bylo klinické pozorování z roku 2000 (4). Od té doby bylo provedeno relativně velké množství prací, které se lišily v různých proměnných a vyzněly nekonkluzivně (5 – 9). Nicméně v roce 2004 dokonce zástupci Evropské společnosti pro urogenitální radiologii (ESUR) zvažovali, zda k obecným zásadám zaměřeným na snížení výskytu KN doplnit body *zvýšená hydratace nemocného a přidání NAC 2 x 600 mg denně po dva dny* (10). Adjuvantní podání NAC však nakonec do žádných směrnic neproniklo. Stejný autor uvádí, že nejednoznačnost předchozích prací mohou působit tyto faktory: a) neznalost, zda NAC působí příznivě i v jiné medicínské oblasti, b) užitá dávka NAC, c) způsoby aplikace, d) stupeň hydratace a e) druh, koncentrace a množství použité kontrastní látky. S těmito názory nelze než souhlasit. Pochopitelně lze uvažovat i jiné okolnosti. V minulosti jsme se zabývali studiem vlivu NAC na ischemickoreperfuzní poškození u akutního infarktu myokardu jak v experimentu, tak v klinice (11 – 13). Dosažené výsledky byly slibné, a proto z patofyziologického hlediska není než žádoucí, aby se pozornost na tuto látku upřela nejen v oblasti kardiologie, ale i v jiných souvisejících oborech. Pilotní ministudie o aplikaci NAC u nemocných s renálním postižením charakterizovaným dříve doloženou a déletrvajícím zvýšenou hladinou kreatininu, kde byla aplikována jodovaná kontrastní látka k tomu přímo vybízí (14). V dalším textu je daná problematika dále rozvedena.

Kontrastní látky

Rozhodujícím prvkem soudobých kontrastních látek je jód. S ohledem na hodnotu atomového čísla pohlcuje RTG záření více jak tisícinásobně než měkká tkáň. Vyso-

koosmolální kontrastní látky, u nichž právě hodnota osmolality mohla působit nepříznivě, se dnes již příliš nepoužívají. Klíčovou roli zde měla vodná disociace těchto látek na benzenová jádra a kationty kovů (Ca, Mg, Na) nebo organické částice – megluminy. Osmolalita těchto látek mohla přesáhnout 2000 mOsm/L. Modernější neionické monomerní kontrastní látky mají osmolalitu do 800 mOsm/L. Dimerní látky jsou již dokonce hypoosmolální a jsou uměle korigovány tak, aby měly osmolalitu blízkou extracelulární tekutině. Tyto látky jsou pokládány za nejméně nebezpečné ve vztahu k indukci KN. Jejich rozšíření však do jisté míry závisí na relativně vyšší ceně.

K patogenezi kontrastové nefropatie

Převládá názor, že za KN je odpovědná indukovaná ischemie dřeně ledviny. V experimentálních pracích je doloženo, že aplikace kontrastní látky vede v první fázi ke krátké renální vazodilataci, která je následována mohutnější vazokonstrikcí a navozeným poklesem glomerulární filtrace. Pokud je ještě navíc přítomna hypovolémie, bývá tento děj zvýrazněn (15). Tato bifázická reakce je pozorována také u lidí. Obvykle nastává cca po 20 minutách po aplikaci kontrastní látky. Pokud tento děj vede k rozvoji KN, je iniciální renální hypoperfuze vyjádřena výrazněji (16). Změny perfuze indukují zvýšené nároky na Henleovu kličku včetně zvýšených požadavků na dodávku kyslíku (17, 18). Navíc se zvyšuje produkce vazomotorických peptidů, adenosinu, endotelinu a omezuje se vliv kontraregulačních endogenních vazodilatátorů, zastoupených především oxidem dusnatým (NO) a prostaglandiny (16, 19 – 22). V konečné fázi se inaktivují antioxidační reaktivní elementy a případně ve zvýšené míře vznikají volné kyslíkové radikály (16, 23). Za kolizních situací, kdy je nemocný primárně ve vysokém riziku, t. j. má preexistující renální poruchu, má souběh nepříznivých přidružených chorob (diabetes mellitus, hypertenze, těžší stupeň srdečního selhání, případně nevhodné léky jako třeba vysoké dávky verospironu, ACE inhibitorů, některá cytostatika, antiflogistika, antibiotika atd.) mohou být i moderní kontrastní látky nevýhodnými. KN však nemusí bezpodmínečně vždy navazovat na chronickou renální insuficienci. V případě, že je však vyjádřena, má dopad na hospitalizační i jednorocní průběh (24). Průkaz KN je nezávislým prediktorem jednorocní mortality u nemocných s koronární nemocí. Je popsána práce, kde nemocní bez renálního onemocnění měli v rámci koronární nemoci jednorocní mortalitu 5 %, nemocní s renálním onemocněním bez nutnosti dialýzy již 16,5 % a u nemoc-

ných s nutností hemodialýzy byla tato mortalita nad 44 % (25).

Popisný substrát kontrastové nefropatie

Morfologický substrát je naprosto nespecifický. Je to dáno mimo jiné tím, že jde o přechodný děj. Podstatou je tubulární léze ischemického typu. Nefron má poškozen zejména počáteční úsek proximálního kanálku a vzestupný úsek Henleovy kličky. Pouze v nejzávažnějším stupni, který může zanechat i nezvratné změny, je vyjádřena nekróza, deskvamace tubulárních buněk a eventuálně i obturace kanálků. Tento děj však býval spojen prakticky vždy pouze s ionickými kontrastními látkami.

Význam hladiny kreatininu pro případný rozvoj kontrastové nefropatie

Platí dogma, že téměř u všech nemocných vede podání jodované kontrastní látky k určitému vzestupu plazmatického kreatininu: tento vzestup však nemusí být nijak markantní (26). Definičně je KN uvažována tehdy, když kreatinin stoupne minimálně o 25 % původní hodnoty nebo alespoň o 44 $\mu\text{mol/l}$ v době do 48 hod po aplikaci kontrastního média. Kromě této „tvrdé“ definice KN existují i „měkkí“ varianty, podle níž může dojít k jakémukoli vzestupu koncentrace kreatininu. Zde by však mělo jít o vzestupy nad úroveň variability měření a nad stanovené meze oscilace metody určující kreatinin (to však v publikovaných pracích nikde uvedeno není). Riziko výskytu KN narůstá významně od hodnoty kreatininu 136 $\mu\text{mol/L}$, což je však dáno pouze přepočtem hodnot uváděných v USA (26). U diabetiků sem navíc přistupuje faktor odlišné distribuce krevní perfuze uvnitř ledviny a porucha endotelálních buněk se všemi funkčními dopady (23, 26 – 30).

Možný význam N-acetylcysteinu

Původní práce Di Mari et al. (2) a Tepel et al. (4) vedly k zvýšenému zájmu o NAC ve snaze docílit funkční ochranu ledvin. Tepel a spolupracovníci (31) se k této problematice ještě opakovaně vrátili: v roce 2003 rozšířili příznivý dopad NAC i na nemocné v terminální fázi selhání ledvin. Je referováno, že NAC v dávce 600 mg 2 x denně perorálně u dialyzovaných nemocných dokonce příznivě ovlivnil kardiovaskulární morbiditu a mortalitu. Existují však také práce, kde pozitivní efekt NAC nebyl

prokázán. To vedlo skupinu Tepel a spol. (9) k tomu, že v roce 2004 provedli kritický rozbor 19 studií a pět meta-analýz a smíšené výsledky vysvětlili heterogenitou souborů. Nadále však závěr vyzníval ve prospěch hydratace nemocných a aplikace NAC, zejména u pokročilých stupňů původně již vyjádřené renální poruchy. Rozporné výsledky týkající se účinnosti NAC, kde však není uveden klíčový faktor jako např. dávka léčiva, hydratace, podíl přidružených chorob a faktorů uvádějí i jiní autoři (5, 6). Navíc k tomu přistupuje i neznalost základního děje, kterým je neznámá a individuální charakteristika vstřebávání NAC z perorálního přístupu v jednotlivých studiích. Někteří autoři však již NAC nestaví do role sporné profylaxe, ale do případného „emergentního“ užití, i když toto pojmenování není příliš šťastné (8).

Když odhlédneme od uvedeného mechanismu variabilního vstřebávání, hraje nepochybně klíčovou roli na dosaženém výsledku zvolená dávka NAC. Shyu a spol. (32) prokázali, že profylaktické perorální podání NAC spolu s dostatečnou hydratací může omezit poškození ledvin indukované aplikací kontrastní látky při koronární angiografii. Na souboru 121 nemocných byla užitá perorální dávka 2 x 400 mg NAC/den. Tepel a Thomsen (4, 10) již použili dávky 2 x 600 mg NAC orálně. Rovněž Hoffman a spol. (7), který zprvu vyjadřoval spíše negativní postoj k užití NAC, zveřejnil později závěr, že dávka 2 x denně 600 mg po dva dny je již efektivní a je sledována měřitelným poklesem plazmatické hladiny kreatininu a zvýšením glomerulární filtrace (33). Jsou i další práce, které efekt NAC potvrzují a případně doporučují i k rutinní aplikaci (34 – 36). Briguori a spol. (37) používali opět vyšší dávky (2 x 1 200 mg) a zjistili, že jsou efektivnější než dávky poloviční. Stejní autoři ještě dva roky dříve užívali relativně nízké dávky a za případný efekt označili spíše nízký objem kontrastní látky (38). Je rovněž publikována metaanalýza, týkající se více než 800 nemocných s chronickou renální insuficiencí, kde kombinace NAC + hydratace snížila výskyt KN o 56 % (39, 40). Briguori ještě navíc porovnal NAC s fenoldopamem a prokázal, že NAC je účinnější (41). Ochoa a spol. (42) zvýšili dávku NAC na 1,0 g (v rozpuštěné podobě v malém množství Coca-Coly) p. o. hodinu před a čtyři hodiny po aplikaci kontrastní látky s výborným výsledkem. Poslední je dnes zřejmě studie RENO (43), kde byly již aplikovány relativně vyšší dávky NAC intravenózně za současné alkalizace. NAC zde byl podán v úvodní dávce 2,4 g i. v. jako bolus a druhý den 2 x 600 mg perorálně. Efekt tohoto opatření byl jednoznačně příznivý. Navíc dávky NAC (v gramech intravenózně) se již blíží koncepci našich původních představ jak v oblasti ischemicko-reperfuzního poškození myokardu tak i možného renoprotektivního

využití. Naše nedávno publikovaná malá sonda výzkumu na tomto poli přinesla zcela netradiční pohled na danou problematiku. Z pilotního pozorování vyplývá, že NAC v extrémně vysokých dávkách příznivě ovlivnil narušenou situaci v ledvině a to bez ohledu, zda byl či nebyl podán kontrast (14). Právě ze skupiny nemocných s renální insuficiencí, kde vůbec nebyla podána kontrastní látka se nabízí vysvětlení, že NAC bude zasahovat jiným mechanismem, než je prosté ovlivnění perfuze nebo modulace vazoaktivních dějů – tedy doposud známými dopady aplikace kontrastní látky. Možným vysvětlením pozorovaného účinku NAC by mohlo být spíše ovlivnění endoteliální složky (produkce oxidu dusnatého) a eliminace nepříznivého dopadu kyslíkových radikálů. Tím se opět problematika přiblížila ischemickoreperfuzní situaci u akutního infarktu myokardu, zejména nyní, když vůbec nebylo využito stabilizujícího prvku hydratace. Navíc je nutno připomenout možný vliv sulfhydrylových skupin a případnou podporu nitritoxidázového systému. NAC má navíc zvláštní vlastnosti, které jej přibližují určitému druhu ACE inhibitorů (44). Tím má evidentně mnohostranný obranný potenciál vůči buněčnému poškození, které může být navozeno různými podněty (45). NAC tedy nyní slibuje určité naděje. Speciální pozornost zasluhuje především situace, kdy je nitrožilně podána vysoká dávka (v gramech). Tím jasně odpadají veškeré spekulace o vstřebávání a vlastní hladině NAC v tkáních a cirkulaci u perorální aplikace. NAC může ještě dnes přinést řadu překvapení.

Literatura

- Go AS, Chertow GM, Fan D, et al. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004;351:1296–1305.
- Di Mari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, et al. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997;272:F292–298.
- Bergstroem L, Kagedal B, Paulsen O. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986;31:217–222.
- 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.
- 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.
- Fishbane S, Durham JH, Marzo K, et al. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:251–260.
- Hoffmann U, Banas B, Fischereder M, et al. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy: clinical trials and end points. *Kidney Blood Press Res* 2004;27:161–166.
- Morcos SK. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiographic procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2005;16:13–23.
- Tepel M, Zidek W. N-acetylcysteine in nephrology; contrast nephropathy beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004;13:649–654.
- Thomsen HS. Contrast-medium induced nephrotoxicity: Are all answers for acetylcysteine? *Eur Radiol* 2001;11:2351–2353.
- Sochman J, Kolc J, Vrana M, et al. Cardioprotective effects of N-acetylcysteine: the reduction in the extent of infarction and occurrence of reperfusion arrhythmias in the dog. *Int J Cardiol* 1990;28:191–196.
- Sochman J, Vrbska J, Musilova B, et al. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defense (ISLAND trial). Preliminary analysis and report after the first 30 patients. *Clin Cardiol* 1996;19:94–100.
- Sochman J. N-acetylcysteine in acute cardiology: 10 years later. What do we know and what would we like to know? *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1422–1428.
- Sochman J, Krizova B. Prevention of contrast agent-induced renal impairment in patients with chronic renal insufficiency and heart disease by N-acetylcysteine in high intravenous dose: A pilot-ministry study. *Kardiologia Polska* 2006;64:559–563.
- Yoshimasa Y, Fogo A, Beltman JK. Reduced activity of antioxidant enzymes underlies contrast media-induced renal injury in volume depletion. *Kidney Int* 1992;41:1008–1015.
- Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal haemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1451–1458.
- Brezis M, Heyman SN, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. II. Haemodynamic effects. *Am J Physiol* 1994;267:1063–1068.
- Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Early medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991;40:632–642.
- Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, et al. Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994;94:1069–1075.
- Cantley LG, Spokes K, Clark BA, et al. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993;44:1217–1223.
- Solomon RC. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998;53:230–242.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992;41:1408–1415.
- Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254–261.
- Dangas G, Iakovou I, Nikolisky 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.

-
25. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004;94:300–305.
 26. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, et al. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. *Ann Int Med* 1989;110:119–124.
 27. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al. Nephrotoxicity from contrast media. Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995;195:7–22.
 28. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615–620.
 29. Nunez BD, Allon M. Effect of cardiac catheterization on renal function. *Clin Nephrol* 1990;34:263–266.
 30. 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;320:143–149.
 31. Tepel M, van der Giet M, Statz M, et al. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003;107:992–995.
 32. Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P. N-acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1383–1388.
 33. Hoffmann U, Fischereider M, Kruger B, et al. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004;15:407–410.
 34. Diaz-Sandoval LJ, Kosowsky BD, Losordo DW. Acetylcysteine to prevent angiography-related renal tissue injury. (The APART trial). *Am J Cardiol* 2002;89:356–358.
 35. Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A, et al. Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003;3:395–405.
 36. Kay J, Chow WH, Chan TM, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and interventions: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:553–558.
 37. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004;25:206–211.
 38. Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, et al. Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:298–303.
 39. Alonso A, Lau J, Jaber BL, et al. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials. *Am J Kidney Dis* 2004;43:1–9.
 40. Birck R, Krzossok S, Markowetz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003;362(9384):598–603.
 41. Briguori C, Colombo A, Airoidi F, et al. N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:762–765.
 42. Ochoa A, Pellizzon G, Addala S, et al. Abbreviated dosing of N-acetylcysteine prevents contrast-induced nephropathy after elective and urgent coronary angiography and intervention. *J Intervent Cardiol* 2004;17:159–165.
 43. Recio-Mayoral A, Chaparro, M, Prado B, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention. The RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:1283–1288.
 44. Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE, et al. N-acetylcysteine inhibits angiotensin converting enzyme in vivo. *J Pharmacol Exp Therap* 1993;265:1239–1244.
 45. Mayer M, Noble M. N-acetyl-L-cysteine is a pluripotent protector against cell death and enhancer of trophic-mediated cell survival in vitro. *Proc Natl Acad Sci* 1994;7:7496–7500.