

Ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες και οξεία νεφρική βλάβη

Ν. Σωτηρακόπουλος¹

Π. Σωτηρακόπουλος²

Περίληψη

Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικές ουσίες είναι το τρίτο, κατά σειρά συχνότητας, αίτιο πρόκλησης οξείας νεφρικής βλάβης σε νοσηλευόμενους ασθενείς και οδηγεί σε σημαντική νοσηρότητα και θνητότητα. Η βασική γνώση των χαρακτηριστικών των ιωδιούχων σκιαγραφικών, η επιλογή μεταξύ των διαθέσιμων σκευασμάτων και η αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου είναι ζωτικής σημασίας προκειμένου να διενεργηθεί απεικονιστικός έλεγχος με τη χρήση σκιαγραφικού. Παρά την κλινική σπουδαιότητα της νεφρικής βλάβης από ιωδιούχα σκιαγραφικά, η ανάπτυξη αποτελεσματικών μέτρων προφύλαξης είναι περιορισμένη, λόγω της πτωχής προς το παρόν κατανόησης της παθογένειάς της, παρόλο που έχουν προταθεί ως καθοριστικοί παράγοντες οι αιμοδυναμικές διαταραχές στους νεφρούς και η άμεση νεφροτοξική δράση. Μέχρι σήμερα πολλά παραμένουν αδιευκρίνιστα για την ανάπτυξη καλύτερης στρατηγικής πρόληψης. Απαιτούνται οσωστά σχεδιασμένες, τυχαιοποιημένες μελέτες για τη διαλεύκανση θεμελιωδών ζητημάτων, όπως το ιδανικότερο πρωτόκολλο ενυδάτωσης, το είδος, η οδός, ο όγκος και ο χρόνος χορήγησης των υγρών, καθώς και ο ρόλος ορισμένων φαρμακευτικών σκευασμάτων στην πρόληψη της νεφροπάθειας από ιωδιούχα σκιαγραφικά.

Λέξεις κλειδιά: ιωδιούχα σκιαγραφικά, νεφροπάθεια από σκιαγραφικά, οξεία νεφρική βλάβη.

Εισαγωγή

Η παρεντερική χορήγηση σκιαγραφικών ουσιών είναι η τρίτη σε συχνότητα αιτία πρόκλησης ενδοноσοκομειακής οξείας νεφρικής βλάβης, ευθυνόμενη για το 11% των περιπτώσεων¹. Η νεφρική δυσλειτουργία αποδίδεται στη σκιαγραφική ουσία, εφόσον έχουν προηγουμένως αποκλειστεί άλλα αίτια νεφρικής βλάβης². Αν και συνήθως ήπια, η οξεία νεφρική βλάβη που οφείλεται σε σκιαγραφικές ουσίες μπορεί να οδηγήσει σε παράταση του χρόνου νοσηλείας, ανάγκη για αιμοκάθαρση και αυξημένη νοσηρότητα και θνητότητα, ιδιαίτερα σε ασθενείς με μυοκαρδιακή ισχαιμία. Έτσι, μετά από αγγειοπλαστική λόγω οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου, η θνητότητα των ασθενών με νεφροπάθεια από

¹ Νεφρολογικό Τμήμα, Γενικό Νοσοκομείο Κομοτηνή

² Τμήμα Μοριακής Βιολογίας και Γενετικής, Δημοκρίτειο Παν/μιο Θράκης, Αλεξανδρούπολη

σκιαγραφικό υπολογίστηκε στο 31%, ενώ η θνητότητα των ασθενών χωρίς νεφροπάθεια, στο 0,6%. Ο αυξημένος αυτός κίνδυνος θνητότητας παραμένει μετά από 30 ημέρες (16,2% έναντι 1,2%) καθώς και μετά από 1 έτος (23,3% έναντι 3,2%)³⁻⁶.

Στην ανασκόπηση αυτή θα προσπαθήσουμε να προσεγγίσουμε τη σημαντική αυτή κλινική οντότητα, δίνοντας έμφαση στην αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου και στη λήψη των κατάλληλων προληπτικών μέτρων.

Ορισμός – Διάγνωση

Ως νεφρική βλάβη από σκιαγραφικό ορίζεται η νεφρική δυσλειτουργία (αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης > 25% ή > 0,5 mg/dl συγκριτικά με τα προ της χορήγησης επίπεδα), η οποία εμφανίζεται μέσα σε 3 ημέρες από την παρεντερική χορήγηση του σκιαγραφικού και εφόσον έχουν αποκλειστεί άλλα αίτια νεφρικής βλάβης^{2,4,7}. Ωστόσο οι δύο παραπάνω ορισμοί δεν θα πρέπει να θεωρούνται ισοδύναμοι, όταν συγκρίνονται τα αποτελέσματα διαφόρων μελετών. Η αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης >0,5 mg/dl είναι πιο ευαίσθητος δείκτης νεφροτοξικότητας σε ασθενείς με σοβαρή προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, ενώ η αύξηση των επιπέδων κρεατινίνης >25% είναι πιο ευαίσθητος δείκτης σε ασθενείς με καλύτερη προϋπάρχουσα νεφρική λειτουργία³. Τα επίπεδα κρεατινίνης θα πρέπει να ελέγχονται και μετά την παρέλευση 48 ωρών από την έκθεση στο σκιαγραφικό, ώστε να εντοπίζονται εγκαίρως όλες οι περιπτώσεις νεφροτοξικότητας.

Η νεφρική βλάβη δεν θα πρέπει να αποδίδεται στη σκιαγραφική ουσία, εάν προηγουμένως δεν έχουν αποκλειστεί η ισχαιμία και η ύπαρξη άλλων νεφροτοξικών παραγόντων, ιδίως σε ασθενείς που δεν ανήκουν σε κατηγορία υψηλού κινδύνου. Επίσης, η οξεία επιδείνωση της νεφρικής λειτουργίας ασθενών με αθηροσκληρώση, μετά από αγγειογραφία, μπορεί να οφείλεται σε εμβολή από κρυστάλλους χοληστερίνης. Οι αγγειογραφίες είναι ένας από τους εκλυτικούς παράγοντες αυτής της σχετικά σπάνιας, αλλά σοβαρής ιατρογενούς συστηματικής νόσου, η οποία ενίοτε συνοδεύεται από δερματικές βλάβες. Η απουσία δερματικών βλαβών καθιστά ιδιαίτερα δύσκολη τη διαφορική διάγνωση, η οποία πλέον βασίζεται στην αυξημένη CRP πριν την εκτέλεση της αγγειογραφίας καθώς και στην ύπαρξη ηωσινοφιλίας μετά την εμβολή^{8,10}.

Συχνότητα

Η συχνότητα της οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικές ουσίες ποικίλει σημαντικά στις διάφορες μελέτες ανάλογα με τον ορισμό της, την ακτινολογική εξέταση που εφαρμόζεται, τη δόση, την οδό χορήγησης και το είδος του σκιαγραφικού μέσου, τις συνοδές παθήσεις, καθώς και τη διάρκεια της παρακολούθησης των ασθενών. Έτσι, είναι δυνατό να κυμαίνεται από 0% έως 90%, ανάλογα με την παρουσία ή όχι παραγόντων κινδύνου. Όσο περισσότερους δε παράγοντες κινδύνου συγκεντρώνει ένας ασθενής, τόσο πιθανότερο είναι να αναπτύξει νεφρική βλάβη από σκιαγραφικά. Για παράδειγμα, η συχνότητα μεταξύ ασθενών με σακχαρώδη διαβήτη και ήπια έως μέτριας βαρύτητας χρόνια νεφρική ανεπάρκεια κυμαίνεται από 9-40%, ενώ αυξάνει στο 50-90% όταν η χρόνια νεφρική ανεπάρκεια είναι σοβαρή. Αντίθετα, η συχνότητα στο γενικό πληθυσμό είναι μικρή και υπολογίζεται γύρω στο 2%^{4,11-13}.

Παράγοντες κινδύνου

Πολλοί παράγοντες, όπως η νεφρική ανεπάρκεια, ο σακχαρώδης διαβήτης, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η μείωση του δραστησίου ενδαγγειακού όγκου, οι υψηλές δόσεις σκιαγραφικού και η λήψη δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων μπορεί θεωρητικά να προδιαθέσουν σε εκδήλωση οξείας νεφρικής βλάβης από ιωδιούχα σκιαγραφικά (Πίν. 1). Παρόλα αυτά, οι μόνοι επιβεβαιωμένοι ανεξάρτητοι παράγοντες κινδύνου είναι η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια και ο σακχαρώδης διαβήτης σε συνδυασμό με διαβητική νεφροπάθεια^{2,10,13}.

Παράγοντες συσχετιζόμενοι με τον ασθενή

Προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια

Ανεξάρτητα από την αιτία της, η προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια είναι ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικό⁴. Ασθενείς με αρχική τιμή κρεατινίνης κατά μέσο όρο 2,5 mg/dL, παρουσίασαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά σε ποσοστό 30-50%. Όσο μάλιστα υψηλότερη είναι η αρχική τιμή της κρεατινίνης, τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης νεφροτοξικότητας από το σκιαγραφικό^{8,11,14}.

Πίνακας 1. Παράγοντες κινδύνου για οξεία νεφρική βλάβη από σκιαγραφικές ουσίες

Συχετιζόμενοι με τον ασθενή

- Προϋπάρχουσα νεφρική νόσος
- Πρωτεϊνουρία
- Μειωμένος ενδαγγειακός όγκος
 - Ενδοαρτηρική αντλία, συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, απώλεια υγρών,
 - Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας <40%, ηπατική κίρρωση,
 - Νεφρωσικό σύνδρομο, λήψη διουρητικών (ιδίως φουροσεμίδης)
- Μεταβολικές διαταραχές
 - Σακχαρώδης διαβήτης, υπερουριαιμία, υπερασβεστιαμία, υπερχοληστεριναμία
- Ηλικία >70 ετών
- Υπέρταση ή υπόταση
- Αναιμία
- Σηψαιμία
- Λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων
 - Μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β, κυκλοσπορίνη Α, σουλφοναμίδες, παράγωγα πλατίνης, αναστολείς μετατρεπτικού ενζύμου αγγειοτενσίνης
- Πολλαπλούν μυέλωμα

Συχετιζόμενοι με τη σκιαγραφική ουσία

- Σκιαγραφικό υψηλής οσμωτικότητας
- Ιονικό σκιαγραφικό
- Σκιαγραφικό με υψηλό Ιξώδες
- Αυξημένος όγκος σκιαγραφικού

Σακχαρώδης διαβήτης

Ο ρόλος του σακχαρώδη διαβήτη ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου αμφισβητείται, εάν ο ασθενής έχει φυσιολογική νεφρική λειτουργία. Παρόλα αυτά, η διαπίστωση ότι οι διαβητικοί με φυσιολογική νεφρική λειτουργία βρίσκονται σε ελαφρά αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής βλάβης συγκριτικά με το γενικό πληθυσμό, καθιστά συνετή την κατάταξή τους στην ομάδα ασθενών υψηλού κινδύνου¹³.

Μεταξύ ασθενών με ήπια έως μέσης βαρύτητας νεφρική ανεπάρκεια (κρεατινίνη <2,0 mg/dl), ο κίνδυνος νεφροπάθειας από σκιαγραφικό είναι υψηλότερος στους διαβητικούς συγκριτικά με τους μη διαβητικούς ασθενείς, ενώ ασθενείς με κρεατινίνη ≥2,0 mg/dl διατρέχουν εξίσου υψηλό κίνδυνο, ανεξάρτητα από το αν είναι διαβητικοί ή όχι. Ο συνδυασμός σακχαρώδη διαβήτη και διαβητικής νεφροπάθειας, θεωρείται ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου. Μάλιστα 56% των ασθενών που θα αναπτύξουν οξεία νεφρική βλάβη από το σκιαγραφικό, θα οδηγηθούν σε χρόνια, μη αναστρέψιμη νεφρική ανεπάρκεια^{2,7,10,13}.

Πίνακας 2. Ταξινόμηση παρεντερικά χορηγούμενων ιωδιούχων σκιαγραφικών σύμφωνα με την οσμωτικότητά τους

Υψηλής οσμωτικότητας

- Diatrizoate (ιονικό μονομερές)
- Iothalamate (ιονικό μονομερές)

Χαμηλής οσμωτικότητας

- Iopamidol (μη ιονικό μονομερές)
- Iomeprol (μη ιονικό μονομερές)
- Iopentol (μη ιονικό μονομερές)
- Iobiditrol (μη ιονικό μονομερές)
- Iohexol (μη ιονικό μονομερές)
- Ioversol (μη ιονικό μονομερές)
- Iopromide (μη ιονικό μονομερές)
- Ioxilan (μη ιονικό μονομερές)
- Ioxaglate (ιονικό διμερές)

Ισο - οσμωτικά (μη ιονικά)

- Iodixanol (μη ιονικό διμερές)

Μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου

Η υπογκαιμία και η μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου, όπως φαίνεται από το ευεργετικό αποτέλεσμα της ενδοφλέβιας ενυδάτωσης και από το αρνητικό αποτέλεσμα της λήψης διουρητικών, στην ανάπτυξη νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά. Επακόλουθα, παράγοντας κινδύνου είναι και κάθε κατάσταση που οδηγεί σε μείωση του δραστικού όγκου αίματος, όπως η καρδιογενής καταπληξία, η συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, η υπόταση, το χαμηλό κλάσμα εξώθησης της αριστερής κοιλίας (<40%), η τοποθέτηση ενδοαρτηρικής αντλίας κ.α. Ο πιθανός μηχανισμός είναι η προνεφρική ισχαιμία, η οποία επιτείνει τη νεφροτοξική δράση του σκιαγραφικού^{2,13}.

Λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων

Η λήψη άμεσα νεφροτοξικών φαρμάκων (π.χ. κυκλοσπορίνη Α, αμινογλυκοσίδες, αμφοτερικίνη Β και παράγωγα πλατίνης), όπως και φαρμάκων που επηρεάζουν τη νεφρο-αγγειακή αυτορύθμιση (π.χ. μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη, αναστολείς του μετατρεπτικού ενζύμου της αγγειοτενσίνης) καθιστά τους νεφρούς περισσότερο ευάλωτους στη νεφροτοξική δράση των σκιαγραφικών. Τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη μπορεί να προκαλέσουν οξεία διαμεσοσωληναριακή νεφρίτιδα, η οποία δυνατό να εξελιχθεί σε χρόνια, επί μακροχρόνιας λήψης τους. Πολλά άλλα φάρμακα, όπως η πενικιλίνη και οι σουλφοναμίδες μπορούν επίσης να

προκαλέσουν οξεία διαμεσοσωληναριακή νεφροίτιδα, ενώ οι αμινογλυκοσίδες ασκούν άμεση νεφροτοξική δράση, η οποία γίνεται ακόμα πιο ισχυρή, εάν συνδυαστούν με φουροσεμίδη. Η κυκλοσπορίνη Α ασκεί άμεση τοξική δράση επηρεάζοντας τη λυσοσωματική λειτουργία στα κύτταρα του εγγύς και του άπω εσπειραμένου σωληναρίου, προκαλώντας διαμεσοσωληναριακές βλάβες. Τέλος, τα παράγωγα πλατίνας προσκολλώνται στις σουλφυδρυλικές ομάδες, εμποδίζοντας την ενζυματική δραστηριότητα. Αν και όλα τα προαναφερθέντα φάρμακα είναι γνωστό ότι είναι νεφροτοξικά, ο ρόλος του καθενός ως ανεξάρτητου παράγοντα κινδύνου πρόκλησης νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά αναμένεται να καθοριστεί από μεγάλες μελέτες στο μέλλον^{7,13}.

Πολλαπλόν μνέλωμα

Το πολλαπλόν μνέλωμα έχει αναφερθεί ως παράγοντας κινδύνου, με προτεινόμενο μηχανισμό τη συνύπαρξη υψηλών συγκεντρώσεων πρωτεϊνών και σκιαγραφικής ουσίας στο σωληναριακό αυλό, η οποία θα μπορούσε να προκαλέσει αποφρακτική νεφροπάθεια. Όμως η συχνότητα νεφροπάθειας από σκιαγραφικά σε καλά ενυδατωμένους ασθενείς με μνέλωμα είναι μόλις 0,6–1,25%. Αντιθέτως, οι παράγοντες που κυρίως ευθύνονται για ανάπτυξη οξείας νεφρικής βλάβης σε ασθενείς με μνέλωμα είναι η υπερασβεστιαμία, η υπερουριχαιμία, η αφυδάτωση, οι λοιμώξεις, η αμυλοείδωση και η πρωτεϊνουρία Bence Jones και όχι τα σκιαγραφικά. Ο ρόλος της υπερουριχαιμίας, υπερασβεστιαμίας και πρωτεϊνουρίας ως ανεξάρτητων παραγόντων κινδύνου νεφροπάθειας από σκιαγραφικά, δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί^{13,14}.

Άλλοι παράγοντες

Ηλικία

Η προχωρημένη ηλικία προδιαθέτει σε απώλεια νατρίου και ύδατος από τους νεφρούς, λόγω μειωμένων νεφρικών εφεδρειών και νεφρικής μάζας¹³.

Φύλο

Το φύλο δε φαίνεται να αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου. Θεωρείται όμως ότι οι γυναίκες που υπόκεινται σε ακτινολογικό έλεγχο έχουν κάποια χαρακτηριστικά, όπως μεγαλύτερη ηλικία και μεγαλύτερη συχνότητα υπέρτασης και σακχαρώδη διαβήτη συγκριτικά με τους άνδρες, τα

οποία τις θέτουν σε αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά².

Σηψαιμία και άλλοι παράγοντες

Η σηψαιμία έχει θεωρηθεί παράγοντας κινδύνου, λόγω της άμεσης βλάβης που μπορούν να προκαλέσουν οι βακτηριακές τοξίνες στα νεφρικά σωληνάκια και στο κυκλοφορικό σύστημα. Για τους ίδιους λόγους, θεωρούνται παράγοντες κινδύνου η υπέρταση και η περιφερική αγγειακή νόσος¹³.

Παράγοντες συσχετιζόμενοι με τη σκιαγραφική ουσία

Σκιαγραφικές ουσίες

Οι σκιαγραφικές ουσίες είναι χημικές ενώσεις, που χρησιμοποιούνται στην ακτινοδιαγνωστική, λόγω της ιδιότητάς τους να δημιουργούν οπτική αντίθεση μεταξύ του οργάνου μέσα στο οποίο βρίσκονται και των γύρω ιστών.

Παρεντερικά χορηγούμενες ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες

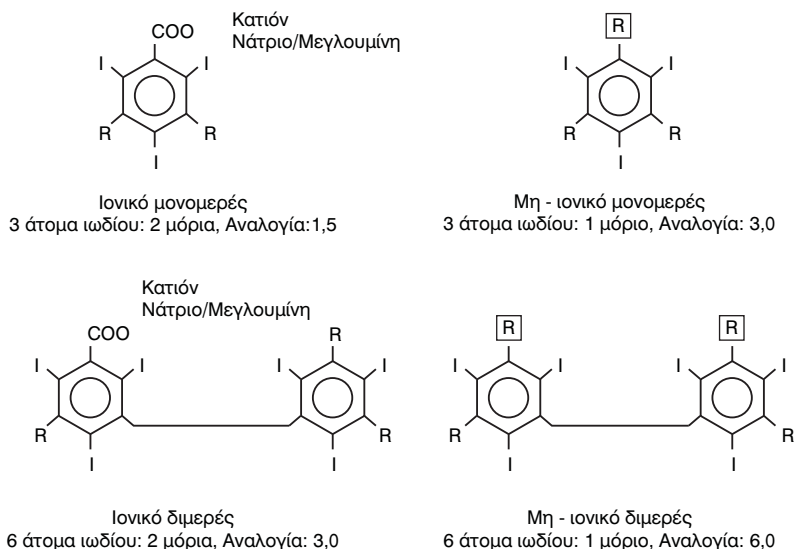
Οι παρεντερικά (ενδοφλέβια ή ενδοαρτηριακά) χορηγούμενες σκιαγραφικές ουσίες ανήκουν στα θετικά ή αλλιώς ακτινοσκοπικά σκιαγραφικά μέσα. Αυτό σημαίνει ότι απορροφούν τις ακτίνες Roentgen περισσότερο από τους ανθρώπινους ιστούς.

Πρακτικά, για να λειτουργήσει κάποια χημική ένωση ως σκιαγραφικό μέσο, πρέπει να περιέχει κάποιο στοιχείο με υψηλό ατομικό αριθμό, όπως είναι το ιώδιο ($Z=53$)⁶.

Οι χημικοί τύποι των υδατοδιαλυτών ιωδιούχων σκιαγραφικών είναι παραλλαγές ενός βασικού τύπου, του 2,4,6-τρι-ιωδιωμένου δακτυλίου του βενζολίου (Εικ. 1). Εκτός από τη χημική τους δομή, τα ιωδιούχα σκιαγραφικά ταξινομούνται και με βάση τις φυσικές και χημικές ιδιότητες. Η ιδιότητα που περισσότερο χρησιμοποιείται για την ταξινόμησή τους στην κλινική πράξη είναι η οσμωτικότητα τους, η οποία εξαρτάται από την αναλογία ατόμων ιωδίου προς τα ωσμωτικώς ενεργά μόρια (Πίν. 2)^{7,11}.

1. Υψηλής οσμωτικότητας

Η χημική τους δομή αποτελείται από ένα τρι-ιωδιωμένο δακτύλιο βενζολίου με 2 οργανικές πλευρικές αλυσίδες και μία καρβοξυλική ομάδα, η οποία συνδέεται με νάτριο ή μεγλουμίνη (meglumine-αμι-



Εικ. 1. Ταξινόμηση των ιωδιούχων σκιαγραφικών με βάση τη μοριακή τους δομή.

νοσάκχαρο, παράγωγο της σορβιτόλης). Πρόκειται δηλαδή για άλας, το οποίο όταν ενεθεί απελευθερώνει ιόντα, αυξάνοντας έτσι την ωσμωτικότητα σε 600 έως 2300 mOsm/kg H₂O, ενώ η ωσμωτικότητα του πλάσματος είναι 290 mOsm/kg H₂O.

2. Χαμηλής ωσμωτικότητας

Υπάρχουν 2 τύποι ιωδιούχων σκιαγραφικών χαμηλής ωσμωτικότητας:

- α) Μη – ιονικά μονομερή και
- β) Ιονικά διμερή.

α) Μη – ιονικά μονομερή

Στα μη – ιονικά μονομερή η υδατοδιαλυτότητα επιτυγχάνεται με την προσθήκη υδροφιλων ομάδων υδροξυλίου στις πλευρικές οργανικές αλυσουσες, των θέσεων 1,3 και 5 του τρι-ιωδιωμένου βενζολικού δακτυλίου. Η έλλειψη της καρβοξυλικής ομάδας δεν επιτρέπει τον ιονισμό, οπότε στις συνήθως χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις, η ωσμωτικότητα είναι 320-850 mOsm/kg H₂O. Οι μεγαλύτερες πλευρικές αλυσουσες, αυξάνουν το ιξώδες των μη – ιονικών σε σύγκριση με τα ιονικά μονομερή, κάνοντας δυσκολότερη την έγχυση, χωρίς όμως να αυξάνουν τις ανεπιθύμητες αντιδράσεις.

β) Ιονικά διμερή

Τα ιονικά διμερή σχηματίζονται από την ένωση 2 ιονικών μονομερών με την αφαίρεση της μίας εκ των δύο καρβοξυλικών ομάδων. Η ωσμωτικότητά τους είναι 600 mOsm/kg H₂O.

3. Ισο-ωσμωτικά

Σε αυτά ανήκουν τα μη – ιονικά διμερή τα οποία σχηματίζονται από την ένωση 2 μη – ιονικών μονομερών. Έχουν τη χαμηλότερη ωσμωτικότητα από όλα τα ιωδιούχα σκιαγραφικά και σε συγκεντρώσεις περίπου 60% κατά βάρος είναι ισο – ωσμωτικά με το πλάσμα.

Δοσολογικό σχήμα των σκιαγραφικών ουσιών

Μεγάλες δόσεις ή πολλαπλές εγχύσεις σκιαγραφικού μέσα σε 72 ώρες αυξάνουν την πιθανότητα πρόκλησης οξείας νεφρικής βλάβης. Ακριβή ανώτατα δοσολογικά όρια δεν έχουν ορισθεί, ωστόσο έχει αναφερθεί ότι εάν τα χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικά (iohexol ή iopamidol) χορηγηθούν σε όγκους μεγαλύτερους από 30 ml, αυξάνεται σημαντικά η πιθανότητα πρόκλησης νεφροπάθειας σε ασθενείς υψηλού κινδύνου¹³.

Οδός χορήγησης των σκιαγραφικών ουσιών

Οι σκιαγραφικές ουσίες είναι περισσότερο νεφροτοξικές όταν χορηγούνται ενδοαρτηριακά, από ότι ενδοφλέβια, διότι με αυτόν τον τρόπο έγχυσης η αύξηση της ενδονεφρικής συγκέντρωσης του σκιαγραφικού είναι ταχύτερη¹³.

Ωσμωτικότητα των σκιαγραφικών ουσιών

Με την κλινική χρήση των χαμηλής ωσμωτικότητας και των ισο-ωσμωτικών αντί των υψηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικών παρατηρήθηκε μει-

ωση στη συχνότητα της οξείας νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά^{7,10,13,16-20}. Όμως η μείωση αυτή αφορούσε ασθενείς με προϋπάρχουσα νεφρική ανεπάρκεια, στους οποίους το σκιαγραφικό χορηγήθηκε ενδοαρτηριακά. Απαιτούνται επομένως περισσότερες μελέτες, για να αποδειχθεί ο ρόλος της ωσμωτικότητας ως παράγοντα κινδύνου, ανεξάρτητου από την οδό χορήγησης. Επίσης, δεν έχει ακόμη αποσαφηνιστεί εάν τα διμερή ισο – ωσμωτικά σκιαγραφικά πλεονεκτούν πραγματικά έναντι των χαμηλής ωσμωτικότητας μονομερών ως προς τη νεφροτοξικότητα^{10,13,14,20,21}.

Εκτός όμως από τη χαμηλότερη ωσμωτικότητα και οι διαφορετικές φυσικοχημικές ιδιότητες των σκιαγραφικών ουσιών μπορεί να συμβάλλουν και μάλιστα σημαντικά στη νεφροπροστασία. Μελέτες έδειξαν ότι η iohexol αποτελούσε σημαντικότερο παράγοντα κινδύνου για νεφρική βλάβη συγκρινόμενη είτε με την ioramidol, η οποία ανήκει στα χαμηλής ωσμωτικότητας σκιαγραφικά, είτε με την iodixanol, η οποία είναι ισο – ωσμωτική. Επιπλέον, η ioramidol και η iodixanol δεν είχαν σημαντική διαφορά ως προς την πρόκληση νεφρικής βλάβης, πιθανόν λόγω του αυξημένου ιξώδους της iodixanol συγκριτικά με τα περισσότερα από τα σκιαγραφικά χαμηλής ωσμωτικότητας^{14,20,21}. Επίσης, τα μη ιονικά σκιαγραφικά θεωρούνται λιγότερο νεφροτοξικά^{10,22}.

Είναι επομένως φρόνιμο σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη νεφροπάθειας από σκιαγραφικά (και ιδιαίτερα σε αυτούς με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη), να προτιμώνται τα μη ιονικά ισο-ωσμωτικά σκιαγραφικά, παρά το αυξημένο οικονομικό κόστος, γιατί με τα σημερινά τουλάχιστον δεδομένα θεωρούνται τα λιγότερο νεφροτοξικά. Στους ασθενείς όμως χωρίς παράγοντες κινδύνου δεν κρίνεται αναγκαία η χρήση τους^{10,22}.

Παθογένεια

Ο παθογενετικός μηχανισμός της οξείας νεφρικής βλάβης από ιωδιούχα σκιαγραφικά δεν έχει ακόμα πλήρως αποσαφηνιστεί, αλλά είναι πιθανό να περιλαμβάνει την αλληλεπίδραση αρκετών παραγόντων, εκ των οποίων ο βασικότερος είναι η παρουσία προϋπάρχουσας επιβάρυνσης της νεφρικής λειτουργίας (Εικ. 2).

Ενδονεφρικοί παράγοντες είναι:

1) η αυξημένη παραγωγή αγγειοσυσπαστικών ουσιών

2) η μειωμένη παραγωγή αγγειοδιασταλτικών ουσιών

3) η άμεση τοξική δράση πάνω στα σωληναριακά κύτταρα από:

α) τη σκιαγραφική ουσία

β) τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου

γ) την αυξημένη ενδοσωληναριακή πίεση, η οποία οφείλεται στη διουρητική δράση της σκιαγραφικής ουσίας, στο αυξημένο ιξώδες των ούρων και στη σωληναριακή απόφραξη^{7,13,23,24}.

Οι ενδονεφρικοί παράγοντες δρουν συνεργικά με τους εξωνεφρικούς, στους οποίους περιλαμβάνονται η μείωση του δραστικού ενδαγγειακού όγκου, η σηψαιμία, η υπόταση, η λήψη νεφροτοξικών φαρμάκων κ.ά.

Αιμοδυναμικές μεταβολές στους νεφρούς

Η μερική πίεση του οξυγόνου στο νεφρικό μυελό είναι εξαιρετικά χαμηλή (10- 20 mmHg), γεγονός που τον καθιστά ιδιαίτερος επιρρεπής στην ανάπτυξη ισχαιμίας. Η ισορροπία μεταξύ αγγειοσυσπαστικών και αγγειοδιασταλτικών ουσιών, όπως είναι η ενδοθηλίνη, οι προσταγλανδίνες και το νιτρικό οξείδιο (nitric oxide NO), συμβάλλει σημαντικά στη διατήρηση της επαρκούς αιμάτωσης και οξυγόνωσης του μυελού. Εάν διαταραχθεί η ισορροπία αυτή, προκαλείται ισχαιμία και νεφρική βλάβη²⁵.

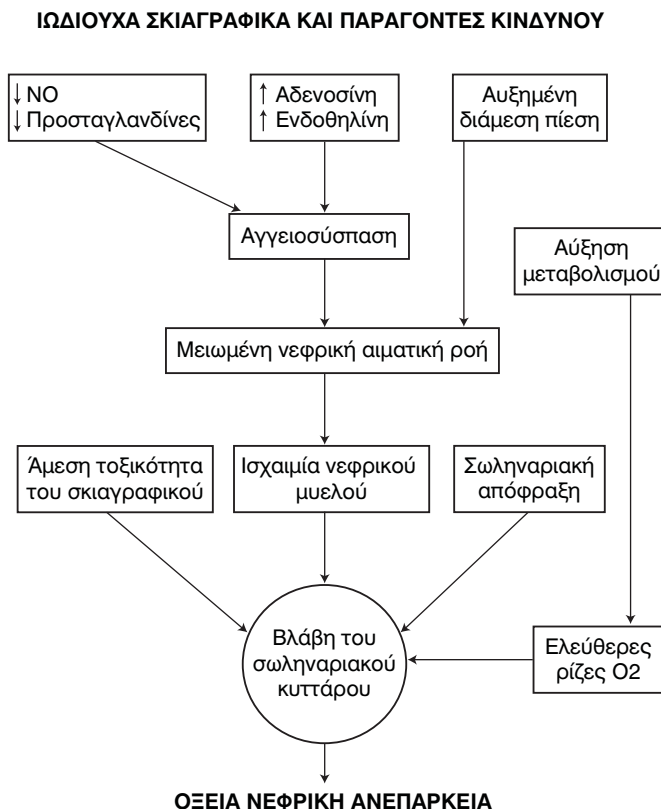
Μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, παρατηρείται αρχικά αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, η οποία ακολουθείται από μια πιο παρατεταμένη μείωση. Αν και η μείωση είναι της τάξης του 30% και διαρκεί λίγα μόνο λεπτά, στη διφασική αυτή αιμοδυναμική αντίδραση, βασίστηκε η θεωρία της συμβολής της ισχαιμίας στην παθογένεια της νεφρικής βλάβης από ιωδιούχα σκιαγραφικά^{7,13}.

Η ισχαιμία αποδίδεται:

α) στις αιμοδυναμικές μεταβολές, αίτιο των οποίων θεωρήθηκε η διατάραξη της ισορροπίας μεταξύ των τοπικών αγγειοδραστικών ουσιών στο μυελό, και κυρίως του NO και της ενδοθηλίνης^{7,13,26-30} και

β) στην αυξημένη κατανάλωση ενέργειας από τα σωληναριακά κύτταρα, εξαιτίας του ωσμωτικού στρες, το οποίο είναι δύσκολο να αντισταθμιστεί, ιδίως σε ασθενείς στους οποίους η υποξία του μυελού και η ενδοθηλιακή βλάβη είναι ήδη παρούσες (π.χ. ασθενείς με διαβήτη ή νεφρική ανεπάρκεια)^{7,13}.

Επιπλέον, όταν το σκιαγραφικό βρεθεί ενδο-



Εικ. 2. Πιθανός παθογενετικός μηχανισμός της οξείας νεφρικής βλάβης από ιωδιούχες σκιαγραφικές ουσίες.

σωληναριακά, ενεργοποιεί το σωληναριο – σπειραματικό μηχανισμό ανατροφοδότησης, ο οποίος μειώνει το ρυθμό σπειραματικής διήθησης (GFR) και τη νεφρική αιματική ροή στο φλοιό. Η αδενοσίνη συμμετέχει στο μηχανισμό αυτό, ενώ παράλληλα ενισχύει την αιμοδυναμική αντίδραση των νεφρών στο σκιαγραφικό, οδηγώντας σε εντονότερη τοπική αγγειοσύσπαση^{25,31}. Η δράση της αδενοσίνης στους νεφρούς αυξάνει με την αναστολή της παραγωγής τοπικών αγγειοδιασταλτικών προσταγλανδινών με χορήγηση ινδομεθακίνης, αλλά και με τη μείωση της συγκέντρωσης του νατρίου. Εάν μάλιστα υπάρχει νεφρική ισχαιμία πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού, ενισχύεται ακόμα περισσότερο η παραγωγή αδενοσίνης και αυξάνει η νεφρική αγγειοσύσπαση¹³. Σε πειραματικά μοντέλα, στα οποία χορηγήθηκε ανταγωνιστής της αδενοσίνης (θεοφυλλίνη ή αμινοφυλλίνη), παρατηρήθηκε νεφροπροστατευτική δράση, ενισχύοντας έτσι το ρόλο της αδενοσίνης στην παθογένεια της νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά^{32,33}.

Από την άλλη πλευρά, έχουν κατά διαστήματα χρησιμοποιηθεί διάφορες φαρμακευτικές ουσίες, με σκοπό ελαχιστοποίησης της μείωσης της νεφρικής αιματικής ροής, η οποία προκαλείται από τις

σκιαγραφικές ουσίες: ντοπαμίνη, ανταγωνιστές ενδοθηλίνης, ανταγωνιστές αδενοσίνης, αναστολείς διαύλων ασβεστίου και αγωνιστής του τύπου 1 υποδοχέων της ντοπαμίνης (fenoldopam mesylate), καμία εκ των οποίων δεν αποδείχθηκε κλινικά αποτελεσματική⁷.

Επιπλέον, η διφασική αιμοδυναμική αντίδραση μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού είναι εξαιρετικά ήπια και παροδική, ώστε να είναι σε θέση να προκαλέσει ισχαιμικές βλάβες. Τα ζωικά μοντέλα πρόκλησης ισχαιμίας των νεφρών απαιτούν σοβαρή και παρατεταμένη πρόκληση ισχαιμίας, πριν εμφανίσουν νεφρική βλάβη⁷.

Μπορούμε λοιπόν να συμπεράνουμε ότι οι αιμοδυναμικές μεταβολές στους νεφρούς δεν είναι από μόνες τους ικανές να προκαλέσουν οξεία νεφροπάθεια από σκιαγραφικά⁷.

Η προνεφρικού τύπου ισχαιμία είναι συχνή σε νοσηλευόμενους ασθενείς από καταστάσεις που προκαλούν υποογκαιμία, όπως αιμορραγία, αφυδάτωση, χαμηλό καρδιακό κλάσμα εξώθησης και πτώση της συστηματικής αγγειακής αντίστασης, η οποία συνοδεύει τη γενική αναισθησία. Τα περισσότερα σκιαγραφικά προκαλούν ωσμωτική διούρηση, επιδεινώνοντας έτσι την υποογκαιμία⁷. Επο-

μένως, η έμμεση αυτή επίδραση των σκιαγραφικών στην αιμοδυναμική των νεφρών είναι μία εύλογη υπόθεση, όσον αφορά στην παθογένεια της νεφρικής βλάβης από σκιαγραφικά και είναι εύκολα αναστρέψιμη με την ενυδάτωση και τη χρήση φαρμάκων που διορθώνουν την υπόταση⁷.

Άμεση τοξική δράση του σκιαγραφικού στα σωληναριακά κύτταρα

Η θεωρία αυτή υποστηρίχθηκε αρχικά από μελέτες όπου υπολογίστηκε η νεφρική απέκκριση του p-αμινοίππουρικού. Μείωση της απέκκρισής του υποδηλώνει μείωση στην εκκριτική δραστηριότητα των κυττάρων των εγγύς εσπειραμένων σωληναρίων του φλοιού, η οποία με τη σειρά της αποτελεί ένδειξη τοξικής δράσης. Επόμενες μελέτες ενίσχυσαν αυτή τη θεωρία, η οποία υποστηρίζει την άμεση δράση του μορίου της σκιαγραφικής ουσίας πάνω στην κυτταρική μεμβράνη του σωληναριακού κυττάρου, η οποία επηρεάζει τη διαπερατότητά της και την ικανότητα μεταφοράς ουσιών, και είναι ανεξάρτητη από τις αιμοδυναμικές μεταβολές ή την ωσμωτικότητα. Η σκιαγραφική ουσία ενοχοποιείται επίσης για αλλοίωση της μιτοχονδριακής λειτουργίας και για αυξημένη απόπτωση των σωληναριακών κυττάρων^{7,12,34}. Βρέθηκε μάλιστα ότι τα διμερή μόρια είναι τοξικότερα *in vitro* από τα μη ιονικά μονομερή⁷. Κάθε κατάσταση που οδηγεί σε παρατεταμένη παραμονή του σκιαγραφικού στον αυλό του σωληναρίου ενισχύει την τοξικότητα του σκιαγραφικού. Παράδειγμα τέτοιων καταστάσεων είναι η αφυδάτωση (η οποία μπορεί να επιταθεί από την ωσμωτική διούρηση που προκαλεί το σκιαγραφικό) και ο σακχαρώδης διαβήτης, ο οποίος επίσης προκαλεί ωσμωτική διούρηση⁷.

Η σωληναριακή απόφραξη αποτελούσε στο παρελθόν μια ιδιαίτερα δημοφιλή θεωρία. Έχει επιβεβαιωθεί ότι η χορήγηση σκιαγραφικού προκαλεί καθίζηση της πρωτεΐνης Tamm Horsfall *in vitro*. Ωστόσο, μετρήσεις σε πειραματόζωα έδειξαν μείωση της σπειραματικής διήθησης, αλλά όχι και αύξηση στην ενδοαυλική σωληναριακή πίεση, αποδυναμώνοντας έτσι τη θεωρία της σωληναριακής απόφραξης³⁴.

Τοξική δράση ελευθέρων ριζών οξυγόνου

Η τρίτη θεωρία που προτείνεται είναι η αύξηση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου ή η ελάττωση της δραστηριότητας των αντιοξειδωτικών ενζύμων^{7,13}. Η χορήγηση σκιαγραφικών αυξάνει τις

ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες προκαλούν κυτταρική βλάβη, και σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι αυξάνουν την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Αυτό όμως θα μπορούσε να είναι το επακόλουθο της άμεσης τοξικής δράσης πάνω στα σωληναριακά κύτταρα, και όχι το πρωταρχικό αίτιο της κυτταρικής βλάβης^{7,13}.

Κλινική πορεία – πρόγνωση

Η οξεία νεφρική βλάβη από σκιαγραφικά εκδηλώνεται συνήθως ως μία παροδική, ασυμπτωματική, μη ολιγουρική έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας. Η τιμή κρεατινίνης ορού αρχίζει να αυξάνει μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση του σκιαγραφικού, κορυφώνεται την 3^η έως 5^η ημέρα και επιστρέφει στην αρχική της τιμή μέσα σε 10-14 ημέρες. Η γενική ούρων συχνά αποκαλύπτει σωληναριακά επιθηλιακά κύτταρα, κοκκώδεις κυλίνδρους, κρυστάλλους ουρικού οξέος και οξαλικού ασβεστίου, και σε ορισμένες περιπτώσεις μικρολευκωματινουρία, όμως και που δεν είναι παθολογική. Ακόμη, οι περισσότεροι, αλλά όχι όλοι οι ασθενείς, παρουσιάζουν επίσης χαμηλή κλασματική απέκκριση νατρίου (<1%)^{10,13}.

Σπανιότερα (περίπου στο 0,4-2%), μπορεί να εμφανιστεί ολιγουρική οξεία νεφρική ανεπάρκεια, η οποία απαιτεί αιμοκάθαρση. Η ολιγουρία (<400 ml ούρα 24ώρου) εμφανίζεται μέσα σε 24 ώρες από τη χορήγηση του σκιαγραφικού και συνήθως επιμένει για 2-5 ημέρες. Η τιμή της κρεατινίνης ορού κορυφώνεται μέσα σε 5 -10 ημέρες και επιστρέφει στην αρχική της τιμή μέσα σε 14-21 ημέρες. Η ολιγουρική μορφή έχει 36% ενδονοσοκομειακή θνητότητα και 19% 2ετή επιβίωση, σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε στεφανιογραφία^{2,10,13}.

Πολλά από τα μη ολιγουρικά επεισόδια ήπιας νεφρικής βλάβης παραμένουν πιθανόν αδιάγνωστα, γιατί η κρεατινίνη ορού σπάνια μετρείται μετά από χορήγηση σκιαγραφικού σε ασυμπτωματικούς ασθενείς, ιδίως εάν δεν νοσηλεύονται και έχουν λάβει το σκιαγραφικό ενδοφλέβια.

Στους ασθενείς υψηλού κινδύνου όμως, θα πρέπει να ελέγχεται η τιμή της κρεατινίνης ορού, πριν και εν συνεχεία μία φορά ημερησίως για τουλάχιστον 5 ημέρες μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού. Εάν διαπιστωθεί οξεία νεφρική ανεπάρκεια από σκιαγραφικά, η αντιμετώπιση είναι η ίδια όπως και για άλλης αιτιολογίας οξεία νεφρική ανεπάρκεια. Απαιτείται εισαγωγή στο νοσοκομείο και έλεγχος των επιπέδων των ηλεκτρολυτών,

ώστε να προληφθεί η υπερκαλιαιμία, η υπονατριαιμία, η υπερφωσφαταιμία, η υπασβεστιαίμια, η υπερμαγνησισαιμία και η μεταβολική οξέωση. Η διατροφική υποστήριξη είναι βασικής σημασίας και η ακριβής καταγραφή του σωματικού βάρους του ασθενούς, καθώς και των προσλαμβανόμενων – αποβαλλόμενων υγρών είναι απαραίτητη, έως την άνοδο των τιμών της κρεατινίνης ορού στις αρχικές τιμές. Η υπερφωσφαταιμία αντιμετωπίζεται με φωσφοροδεσμευτικά, η υπερκαλιαιμία με περιορισμό της διατροφικής πρόσληψης, με κάλιοδεσμευτικές ρητίνες ή με ταυτόχρονη έγχυση ινσουλίνης – γλυκόζης, όταν τα επίπεδα καλίου υπερβαίνουν τα 6,5 mmol/L. Η διόρθωση της οξέωσης ίσως απαιτήσει χορήγηση διττανθρακικού νατρίου per os. Οι σοβαρότερες περιπτώσεις, οι οποίες χρειάζονται προσωρινά αιμοκάθαρση, αντιστοιχούν στο 0,4%², ενώ κάποιου βαθμού έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας θα παραμείνει περίπου στο 30% αυτών που εκδήλωσαν νεφροπάθεια από σκιαγραφικά^{10,13}.

Οι Levy και συν. 1996 μελετώντας 16.000 περίπου ασθενείς στους οποίους χορηγήθηκε σκιαγραφικό, διαπίστωσαν ότι το 1% ανέπτυξε οξεία νεφρική βλάβη. Στους ασθενείς αυτούς, η θνητότητα ήταν 34%, ενώ σε αυτούς που δεν ανέπτυξαν νεφρική βλάβη ήταν 7%. Η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά βρέθηκε ότι αυξάνει σημαντικά τη θνητότητα, ανεξάρτητα από τη συνύπαρξη και άλλων παραγόντων κινδύνου¹³.

Μία ειδική κατηγορία είναι οι διαβητικοί ασθενείς οι οποίοι λαμβάνουν μετρορμίνη από του στόματος και στους οποίους μπορεί να εμφανιστεί γαλακτική οξέωση, όταν αναπτύξουν νεφρική ανεπάρκεια από σκιαγραφικά. Η σπάνια αυτή επιπλοκή μπορεί να εμφανισθεί σε ασθενείς είτε με προϋπάρχουσα νεφρική δυσλειτουργία, είτε όταν αναπτυχθεί σοβαρή νεφρική ανεπάρκεια από το σκιαγραφικό και ο ασθενής συνεχίζει να λαμβάνει μετρορμίνη. Η θνητότητα της γαλακτικής οξέωσης από μετρορμίνη υπολογίζεται στο 50%³⁵.

Σε ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, διακόπτεται η χορήγηση μετρορμίνης πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού και επαναχορηγείται σε 48 ώρες, εάν η νεφρική λειτουργία παραμένει φυσιολογική. Σε ασθενείς όμως με προϋπάρχουσα νεφρική βλάβη, διακόπτεται η λήψη της 48 ώρες πριν και για τουλάχιστον 48 ώρες μετά τη χορήγηση σκιαγραφικού, και επαναχορηγείται εάν δεν επιδεινωθεί η νεφρική λειτουργία¹⁰.

Στρατηγικές πρόληψης

Ο πληθυσμός των ασθενών που υποβάλλεται σε ακτινοδιαγνωστικές τεχνικές με χρήση σκιαγραφικής ουσίας συνεχώς αυξάνει, ενώ ταυτόχρονα γίνεται όλο και γηραιότερος. Είναι επομένως αναγκαία η αναγνώριση αρχικά των ασθενών υψηλού κινδύνου και κατόπιν η εφαρμογή προληπτικών μέτρων, προκειμένου να αποφύγουμε τη νεφρική βλάβη. Ωστόσο, η έλλειψη επαρκούς γνώσης όσον αφορά στην παθογένεια της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά, περιορίζει αισθητά τη δυνατότητά μας να εφαρμόσουμε απόλυτα αποτελεσματικές στρατηγικές πρόληψης.

Το ιστορικό νεφρικής νόσου, πρωτεϊνουρίας, υπέρτασης, σακχαρώδους διαβήτη, ουρικής αρθρίτιδας ή προηγηθείσας χειρουργικής επέμβασης στους νεφρούς αποκαλύπτει τους περισσότερους ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Η κρεατινίνη ορού και ο εκτιμώμενος GFR (eGFR) θα πρέπει να προσδιορίζονται τουλάχιστον 7 ημέρες πριν τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών, εάν υπάρχει έστω και μία θετική απάντηση στο προηγούμενο ιστορικό, εάν είναι ήδη γνωστή έκπτωση της νεφρικής λειτουργίας και εάν το σκιαγραφικό πρόκειται να χορηγηθεί ενδοαρτηριακά.

Ενυδάτωση

Βασίζομενοι στην παρατήρηση ότι η νεφροπάθεια από σκιαγραφικά είναι συχνότερη σε αφυδατωμένους ασθενείς καθώς και στην ευεργετική δράση της ενυδάτωσης, η χορήγηση υγρών πριν την ακτινολογική εξέταση θεωρείται απαραίτητη, με ταυτόχρονη βέβαια παρακολούθηση του ισοζυγίου υγρών και της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Ο ευεργετικός ρόλος της ενυδάτωσης οφείλεται πιθανόν στην αύξηση της νεφρικής αιματικής ροής, στη μείωση της νεφρικής αγγειοσύσπασης και του χρόνου απομάκρυνσης του σκιαγραφικού και στη βελτίωση της σωληναριακής κάθαρσης του ουρικού οξέος και των κυλίνδρων. Επίσης, η διούρηση που προκαλείται από την ενυδάτωση, αυξάνει την ενδονεφρική παραγωγή προστακυκλίνης, η οποία προκαλεί αγγειοδιαστολή στην ευπαθή περιοχή του νεφρικού μυελού³. Θα πρέπει εντούτοις να τονιστεί, ότι ακόμα και η έντονη ενυδάτωση δεν παρέχει πλήρη προστασία από την ανάπτυξη νεφροπάθειας από σκιαγραφικό στους ασθενείς υψηλού κινδύνου¹⁰. Το είδος των υγρών που έχει δοκιμαστεί περιλαμβάνει ημι-ισότονο (0,45%) και ισό-

τονο (0,9%) διάλυμα χλωριούχου νατρίου, ισότονο διάλυμα διττανθρακικών ενδοφλέβια, καθώς και λήψη υγρών από το στόμα. Ο μηχανισμός της προστατευτικής δράσης των διττανθρακικών δεν είναι πλήρως κατανοητός. Έχει ωστόσο προταθεί η άποψη ότι η αλκαλοποίηση των ούρων μειώνει το σχηματισμό ελευθέρων ριζών και επομένως η δράση των διττανθρακικών οφείλεται κυρίως στην εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών, παρά στην καλύτερη ενυδάτωση σε σχέση με τον φυσιολογικό ορό.

Οι έως τώρα μελέτες έδειξαν ότι το ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, υπερτερεί του ημι-ισότονου, ενώ το ισότονο διάλυμα διττανθρακικών φαίνεται να μειώνει περισσότερο την πιθανότητα νεφρικής βλάβης συγκρινόμενο με το ισότονο διάλυμα χλωριούχου νατρίου, αν και ο ρόλος του απαιτεί περαιτέρω διερεύνηση^{7,22,36}.

Επίσης, δεν έχει ακόμα ξεκαθαριστεί ο ρυθμός και η διάρκεια της χορήγησης των υγρών, που θα έδιναν τα καλύτερα αποτελέσματα στους ασθενείς υψηλού κινδύνου. Ένα προτεινόμενο σχήμα είναι 1-1,5 ml/kg/ώρα iv ισότονου διαλύματος χλωριούχου νατρίου, που χορηγείται για 6 ώρες πριν και για 6 ώρες μετά την έκθεση στο σκιαγραφικό, ώστε να διατηρείται η διούρηση σε ρυθμό τουλάχιστον 150 ml/ώρα^{13,22}. Το σχήμα αυτό είναι κατάλληλο για ασθενείς, οι οποίοι δεν πάσχουν από συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια, δεν υπόκεινται σε επείγοντα ακτινολογικό έλεγχο και για ασθενείς στους οποίους δεν επιτρέπεται η λήψη υγρών ή τροφής. Σε ασθενείς που επιτρέπεται η ελεύθερη από του στόματος λήψη υγρών, αυτή θα πρέπει να ενθαρρύνεται. Συνιστάται η λήψη τουλάχιστον 500 ml υγρών πριν και 2.500 ml κατά τη διάρκεια του 1^{ου} 24ωρου μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού.

Ενυδάτωση και διούρηση με φουροσεμίδα ή μαννιτόλη

Η φουροσεμίδα χορηγήθηκε βάση της υπόθεσης, ότι η πρόκληση διούρησης μετά τη χορήγηση του σκιαγραφικού και η αναστολή της λειτουργίας ενεργού μεταφοράς του μυελώδους παχέος ανιόντος σκέλους της αγκύλης του Henle, η οποία απαιτεί κατανάλωση οξυγόνου, ενώ ταυτόχρονα συντελείται σε συνθήκες υποξείας, θα βοηθούσε στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Στην πράξη όμως η χορήγηση φουροσεμίδης ή μαννιτόλης σε συνδυασμό με ενυδάτωση, δεν ήταν πιο αποτελεσματική από την ενυδάτωση μόνη της. Στην καθημερινή κλινική πράξη μάλιστα εάν ο ασθενής

λαμβάνει διουρητικά, αυτά πρέπει να διακόπτονται πριν τη χορήγηση του σκιαγραφικού, λόγω του κινδύνου πρόκλησης υπογκαιμίας και επομένως αύξησης του κινδύνου νεφρικής βλάβης^{7,10,13}.

Αγγειοδιαστολείς της νεφρικής λειτουργίας

Ντοπαμίνη και αγωνιστές των υποδοχέων της (Fenoldopam)

Η ντοπαμίνη σε χαμηλές δόσεις (<5 mg/kg/min) ενεργοποιεί τους ντοπαμινικούς και πιθανόν και τους β-υποδοχείς, αυξάνοντας έτσι τη νεφρική αιματική ροή και τη σπειραματική διήθηση. Οι ανάλογες όμως μελέτες όχι μόνο δεν έδειξαν προφυλακτική δράση της ντοπαμίνης μεγαλύτερη από της απλής ενυδάτωσης, αλλά ορισμένες μάλιστα από αυτές έδειξαν αύξηση της συχνότητας νεφροπάθειας από σκιαγραφικά σε διαβητικούς ασθενείς. Η αποτυχία της ντοπαμίνης οφείλεται εν μέρει στην υπογκαιμία και ταχυκαρδία, οι οποίες προκαλούνται από τη διουρητική, υποκαλιαϊμική και αρρυθμογόνο δράση της, η οποία οδηγεί σε μείωση του καρδιακού κλάσματος εξώθησης και σε μείωση του δραστικού κυκλοφορούντος αρτηριακού όγκου, ακυρώνοντας έτσι τη θετική ινότροπο δράση της ντοπαμίνης. Οι αρνητικές δράσεις της ντοπαμίνης αποδόθηκαν στη μη εκλεκτική ενεργοποίηση τόσο των ντοπαμινικών-1 όσο και ντοπαμινικών-2 υποδοχέων. Όμως και ο εκλεκτικός αγωνιστής του τύπου 1 υποδοχέων, η fenoldopam δεν έχει προς το παρόν αποδειχθεί αποτελεσματική^{2,7,13}.

Θεοφυλλίνη (ή αμινοφυλλίνη)

Η θεοφυλλίνη, ως μη εκλεκτικός ανταγωνιστής των υποδοχέων αδενosίνης, δοκιμάστηκε στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Τα αποτελέσματα είναι προς το παρόν αμφιλεγόμενα και δεν μπορούν να υποστηρίξουν τη χρήση της θεοφυλλίνης ως μέτρου προφύλαξης. Απαιτούνται περαιτέρω μελέτες, οι οποίες να εστιάζουν στην κλινική της αποτελεσματικότητα αλλά και στην ιδανική δοσολογία, δεδομένης μάλιστα της πιθανότητας παρενεργειών σε ασθενείς με ισχαιμική καρδιοπάθεια^{2,7,10,13}.

Ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου

Οι ανταγωνιστές διαύλων ασβεστίου, σε εργαστηριακές μελέτες, απέτρεψαν τη μείωση της νεφρικής αιματικής ροής, που προκαλεί η σκιαγραφική ουσία¹⁰. Οι έως τώρα κλινικές μελέτες όμως, έχουν γίνει σε μικρό αριθμό ασθενών και

δεν περιλαμβάνουν ικανό αριθμό ασθενών με νεφρική ανεπάρκεια. Επομένως απαιτούνται επιπρόσθετες μελέτες, πριν οι ανταγωνιστές ασβεστίου αποκτήσουν κάποια θέση στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Επιπλέον τα φάρμακα αυτά αντενδείκνυνται σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια. Οι ασθενείς ωστόσο που λαμβάνουν ήδη ανταγωνιστή ασβεστίου, μπορούν να συνεχίσουν απρόσκοπτα την αγωγή τους, παρά την έκθεση στο σκιαγραφικό^{2,7,10,13}.

Κολπικό νατριουρητικό πεπτίδιο (atrial natriuretic peptide, ANP)

Θεωρητικά αυξάνει τη νεφρική αιματική ροή, προκαλώντας αγγειοδιαστολή στο απαγωγό και σύσπαση στο προσαγωγό αρτηρίδιο, ενώ συγχρόνως εμποδίζει την επαναρρόφιση νατρίου, διακόπτοντας έτσι τη σωληνάριο-σπειραματική ανατροφοδότηση. Στις κλινικές μελέτες όμως, δεν έχει προς το παρόν φανεί κάποιο όφελος, ενώ αντίθετα σε κάποιες από αυτές φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο νεφρικής βλάβης από το σκιαγραφικό σε ασθενείς με διαβητική νεφροπάθεια, συγκρινόμενο με την απλή ενυδάτωση. Επομένως, το ANP δεν έχει θέση ως μέτρο πρόληψης^{10,13}.

Αναστολείς υποδοχέων ενδοθηλίνης

Στις κλινικές μελέτες που έγιναν δε φάνηκε προφυλακτική δράση, αντίθετα παρατηρήθηκε αύξηση στη συχνότητα της νεφροπάθειας από σκιαγραφικό^{7,13}.

Προσταγλανδίνες

Τα αποτελέσματα μελετών, στις οποίες χορηγήθηκε προσταγλανδίνη E₁ ήταν ενθαρρυντικά, αλλά οι μελέτες είχαν μικρό αριθμό ασθενών και μεθοδολογικά προβλήματα. Επίσης παρατηρήθηκαν σοβαρές παρενέργειες από τη χρήση της προσταγλανδίνης, οι οποίες επέβαλαν τη διακοπή της χορήγησής της (υπέρταση, υπόταση, ασταθής στηθάγχη, μακροσκοπική αιματουρία, κολπική ταχυκαρδία), καθώς και πιο ήπιες παρενέργειες όπως ναυτία, έμετοι, κόπωση, εξάνθημα. Απαιτούνται μεγαλύτερες μελέτες με αυστηρότερα κριτήρια, για να επιβεβαιώσουν την αποτελεσματικότητα, αλλά και για να ελέγξουν τα χαρακτηριστικά ασφάλειας του φαρμάκου¹³.

Αντιοξειδωτικές ουσίες

Ασκορβικό οξύ

Τα πρώτα αποτελέσματα από τη χορήγηση

ασκορβικού οξέος είναι ενθαρρυντικά, χρήζουν όμως περαιτέρω επιβεβαίωσης^{2,12,37}.

N-ακετολοκυστεΐνη (N-acetylcysteine, NAC)

Η NAC είναι το πλέον μελετημένο σκεύασμα προφύλαξης λόγω των σπάνιων και ήπιων παρενεργειών και του χαμηλού της κόστους, παρόλο που ο μηχανισμός δράσης της είναι ασαφής. Δρα ίσως ως αντιοξειδωτικό, είτε αδρανοποιώντας τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου που συμμετέχουν στην παθογένεια της βλάβης από τα σκιαγραφικά, είτε ενισχύοντας την αγγειοδιασταλτική δράση του NO².

Οι μελέτες όμως που σχεδιάστηκαν για να επιβεβαιώσουν την ωφέλεια της NAC, κατέληξαν σε αντικρουόμενα αποτελέσματα. Υπήρχαν όμως σημαντικές διαφορές μεταξύ τους, ως προς τον ορισμό της νεφρικής βλάβης, την επιλογή των ασθενών, το είδος και την ποσότητα του χορηγούμενου σκιαγραφικού, τη δοσολογία και την οδό χορήγησης της NAC¹². Τα διαθέσιμα στοιχεία δεν είναι επαρκή για το σύνολο των ασθενών, υπάρχουν όμως ενδιαφέροντα αποτελέσματα για ορισμένες υποομάδες, όπως ασθενείς με ΧΝΑ, ασθενείς με ενδοφλέβια χορήγηση της NAC, ασθενείς με διπλασιασμό της χορηγούμενης από το στόμα δόσης. Απαιτούνται όμως περισσότερα στοιχεία για να θεωρηθεί η NAC ως αποτελεσματικό μέσον πρόληψης^{12,13,37}.

Επιπλέον, υπάρχει μελέτη, στην οποία χορηγήθηκε NAC σε υγιείς, οι οποίοι δεν εκτέθηκαν σε σκιαγραφικό και στους οποίους παρατηρήθηκε πτώση στις τιμές κρεατινίνης κατά 3,5%, ουρίας κατά 7,7% και της κυστατίνης C (cystatin C) κατά 1,3%, γεγονός που ίσως υποδηλώνει ότι η NAC επηρεάζει το μεταβολισμό της ουρίας και της κρεατινίνης, αλλά όχι και της κυστατίνης C^{12,38}.

Στατίνες

Κάποιες από τις πλειοτροπικές δράσεις των στατινών, μεταξύ των οποίων περιλαμβάνονται η βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, η αύξηση της βιοδιαθεσιμότητας του νιτρικού οξειδίου και η αντιοξειδωτική δράση, θεωρήθηκε ότι μπορούμε να τις εκμεταλλευτούμε στην πρόληψη της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά. Οι έως τώρα μελέτες είναι ενθαρρυντικές, χρήζουν όμως περαιτέρω επιβεβαίωσης. Οι ασθενείς ωστόσο οι οποίοι λαμβάνουν ήδη στατίνες, θα πρέπει να τις συνεχίζουν και κατά τον ακτινολογικό έλεγχο^{37,39}.

Ερυθροποιητίνη

Η ερυθροποιητίνη θεωρείται ότι εκτός της αιμοποιητικής έχει και αντιαιμοπεπρωτική δράση, μέσω της οποίας ασκεί προστασία στους ιστούς, έναντι της φλεγμονής και της ισχαιμίας. Για το λόγο αυτό μελετάται η χρήση της ως μέτρου προφύλαξης για τη νεφροπάθεια από σκιαγραφικά, χωρίς όμως να έχουν εξεταστεί ακόμα τα πρώτα κλινικά συμπεράσματα^{37,40}.

Εξωσωματική απομάκρυνση του σκιαγραφικού

Η απομάκρυνση του σκιαγραφικού με αιμοκάθαρση μετά τον ακτινολογικό έλεγχο σε ασθενείς με χρόνια νεφρική νόσο (ΧΝΑ), όχι μόνο δεν αποδείχθηκε αποτελεσματική στην πρόληψη της νεφρικής βλάβης, αλλά οι ασθενείς στους οποίους εφαρμόστηκε παρουσίασαν σε μεγαλύτερη συχνότητα περαιτέρω μείωση της νεφρικής λειτουργίας και ανάγκη συνέχισης της αιμοκάθαρσης^{2,7,13}.

Τουναντίον η αιμοδιήθηση φάνηκε να μειώνει τον κίνδυνο της βλάβης από το σκιαγραφικό, την ανάγκη για αιμοκάθαρση σε όσους ανέπτυξαν οξεία νεφρική βλάβη, καθώς και τη θνητότητα σε ασθενείς με ΧΝΝ. Παρόλα τα ενθαρρυντικά αποτελέσματα, η αιμοδιήθηση αποτελεί μια ακριβή, επεμβατική και όχι πρακτική μέθοδο, εκτός εάν οι ασθενείς βρίσκονται σε ιδιαίτερα υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης νεφροπάθειας (π.χ. κρεατινίνη >4 mg/dl και οι οποίοι απαιτούν πολλαπλές εξετάσεις και άρα αυξημένο όγκο σκιαγραφικού)^{2,7,12,13}. Η αιμοδιήθηση υπερτερεί της αιμοκάθαρσης, πιθανόν λόγω της αιμοδυναμικής σταθερότητας που παρέχει, διατηρώντας τον κυκλοφορούντα όγκο αίματος και επομένως προλαμβάνοντας τη νεφρική υποαιμάτωση. Αντίθετα, η αιμοκάθαρση μπορεί να προκαλέσει υπογκαιμία και να επιδεινώσει έτσι την νεφρική ισχαιμία, να καθυστερήσει την ανάκαμψη του νεφρού και να οδηγήσει σε παράταση της θεραπείας¹³.

Συμπεράσματα

Το μείζον πρόβλημα στο σχεδιασμό αποτελεσματικών μέτρων πρόληψης έναντι της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά είναι η ελλιπής γνώση των παθοφυσιολογικών μηχανισμών που την προκαλούν.

Σήμερα η πρακτική όσον αφορά στην πρόληψη περιλαμβάνει αρχικά την αναγνώριση των ασθενών υψηλού κινδύνου, στους οποίους πρέπει

πάντα να εξετάζουμε τη δυνατότητα εφαρμογής μίας εναλλακτικής διαγνωστικής μεθόδου χωρίς τη χρήση σκιαγραφικού. Εάν αυτό δεν είναι δυνατόν, εφαρμόζουμε τα μέτρα πρόληψης που έως σήμερα θεωρούνται αποτελεσματικά και είναι η ενυδάτωση, η επιλογή χαμηλού ή ισο-οσμωτικού μη ιονικού σκιαγραφικού, η διακοπή λήψης δυνητικά νεφροτοξικών φαρμάκων και η χρήση της ελάχιστης δυνατής δόσης σκιαγραφικού, η οποία θα μπορέσει να δώσει διαγνωστικό αποτέλεσμα. Καμία φαρμακολογική μέθοδος δεν έχει προς το παρόν αποδειχθεί οριστικά ότι προσφέρει πρόληψη έναντι της νεφροπάθειας από σκιαγραφικά, εκτός ίσως από την ΝΑC, η οποία φαίνεται ότι προφυλάσσει ορισμένες τουλάχιστον ομάδες ασθενών.

Ωστόσο, ακόμα και αν εφαρμοστούν όλα τα μέτρα πρόληψης, η νεφρική βλάβη παραμένει ως δυνητικός κίνδυνος, μετά τη χορήγηση ιωδιούχων σκιαγραφικών.

Summary

N. Sotirakopoulos, P. Sotirakopoulos. Iodinated contrast media and acute kidney injury. *Hellen Nephrol* 2009; 21 (4): 302-315.

Contrast-induced nephropathy is the third leading cause of acute kidney injury in hospitalized patients and accounts for a significant increase in morbidity and mortality. A basic understanding of iodine contrast media, the choice of the available agents and the recognition of high risk patients is essential in conducting contrast-enhanced imaging examinations. Despite the clinical importance of iodine contrast-induced nephropathy, the development of an effective prophylaxis strategy has been limited by our poor understanding of its pathogenesis, although disturbances in renal hemodynamics and direct cytotoxicity have been proposed as key factors. Till today much remains to be known about the best preventive strategy. Well-designed randomized trials are urgently needed to study fundamental issues such as the optimal type, route, volume, and timing of fluid administration, as well as the role of certain pharmaceutical.

Key words: acute kidney injury, contrast-induced nephropathy, iodine contrast media.

Βιβλιογραφία

1. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39: 930-936.
2. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M, Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis Strategies for contrast-induced

- nephropathy. *JAMA* 2006; 295: 2765-2779.
3. *Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI.* The effect of acute renal failure on mortality: a cohort analysis. *JAMA.* 1996; 275: 1489-1494.
 4. *Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al.* Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; 105: 2259-2264.
 5. *Shlipak MG, Heidenreich PA, Noguchi H, Chertow GM, Browner WS, McClellan MB.* Association of renal insufficiency with treatment and outcomes after myocardial infarction in elderly patients. *Ann Intern Med* 2002; 137: 555-562.
 6. *Best PJ, Lennon R, Ting HH, et al.* The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39: 1113-1119.
 7. *Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H.* Contrast nephropathy: review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 1763-1771.
 8. *Scolari F, Bracchi M, Valzorio B, et al.* Cholesterol embolism: an increasingly recognized cause of acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1607-1612.
 9. *Fukumoto Y, Tsutsui H, Tsuchihashi M, Masumoto A, Takeshita A, Cholesterol Embolism Study (CHEST) Investigators.* The incidence and risk factors of cholesterol embolization syndrome, a complication of cardiac catheterization: a prospective study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 211-216.
 10. *Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS.* Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000; 11: 177-182.
 11. *Parfrey P.* The clinical epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2005; 28(Suppl 2): S3- S11
 12. *Tepel M, Aspelin P, Lameire N.* Contrast-Induced Nephropathy: a clinical and evidence-based approach. *Circulation* 2006; 113: 1799-1806.
 13. *Gleeson TG, Bulugahapitiya S.* Contrast-induced nephropathy. *AJR Am J Roentgenol* 2004; 183: 1673-1689.
 14. *Solomon R.* The role of osmolality in the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review of angiographic contrast media in high risk patients. *Kidney Int* 2005; 68: 2256-2263.
 15. *Μπενάκης Β.* Εισαγωγή στην ακτινοφυσική ΙΙ - Η ακτινολογική εικόνα - Βασικές έννοιες της ακτινοδιαγνωστικής. Στο: «Εισαγωγή στην Ακτινοδιαγνωστική», εκδ. Μπενάκη, Αθήνα 1981, 35-57.
 16. *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.
 17. *Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA.* Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999; 9: 1602-1613.
 18. *Barrett BJ, Carlisle EJ.* Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-178.
 19. *Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ.* Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348: 491-499.
 20. *Heinrich MC, Kuhlmann MK, Grgic A, Heckmann M, Kramann B, Uder M.* Cytotoxic effects of ionic high-osmolar, nonionic monomeric, and nonionic iso-osmolar dimeric iodinated contrast media on renal tubular cells in vitro. *Radiology* 2005; 235: 843-849.
 21. *Sharma SK, Kini A.* Effect of nonionic radiocontrast agents on the occurrence of contrast-induced nephropathy in patients with mild-moderate chronic renal insufficiency: pooled analysis of the randomized trials. *Catheter Cardiovasc Interv* 2005; 65: 386-393.
 22. *Lameire N, Biesen WW, Hoste E, Vanholder R.* The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review Part 1: volume resuscitation and avoidance of drug – and nephrotoxin- induced AKI. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2008; 6: 392-402.
 23. *Morcos SK.* Contrast media-induced nephrotoxicity: questions and answers. *Br J Radiol* 1998, 71: 357-365.
 24. *Barrett BJ.* Contrast nephrotoxicity. *J Am Soc Nephrol* 1994; 5: 125-137.
 25. *Brezis M, Rosen S.* Hypoxia of the renal medulla: its implications for disease. *N Engl J Med* 1995, 332: 647-655.
 26. *Haylor JL, el Sayed AA, el Nahas AM, Morcos SK.* The effect of sodium iothalamate on the vascular resistance of the isolated perfused rat kidney. *Br J Radiol* 1991; 64: 50-54.
 27. *Katzberg RW, Morris TW, Burgener FA, Kamm DE, Fischer HW.* Renal renin and hemodynamic responses to selective renal artery catheterization and angiography. *Invest Radiol* 1977; 12: 381-388.
 28. *Murphy ME, Tublin ME, Li S.* Influence of contrast media on the response of rat renal arteries to endothelin and nitric oxide: influence of contrast media. *Invest Radiol* 1998; 33: 356-365.
 29. *Oldroyd SD, Haylor JL, Morcos SK.* The acute effect of ioversol on kidney function: role of endothelin. *Eur J Radiol* 1995; 19: 91-95.
 30. *Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al.* Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992; 3: 58-65.
 31. *Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, et al.* Nephrotoxicity from contrast media: attenuation with theophylline. *Radiol* 1995; 195: 17-22.
 32. *Deray G, Martinez F, Cacoub P, Baumelou B, Baumelou A, Jacobs C.* A role for adenosine, calcium and ischemia in radiocontrast-induced intrarenal vasoconstriction. *Am J Nephrol* 1990; 10: 316-322.
 33. *Arakawa K, Suzuki H, Naitoh M, et al.* Role of adenosine in the renal response to contrast medium *Kidney Int.* 1996; 49: 1199-1206.
 34. *Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G.* Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: state of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20: 1542-1550.

35. Luft D, Schmülling R. M, Eggstein M. Lactic acidosis in biguanide-treated diabetics: a review of 330 cases. *Diabetologia*, 1978; 14: 75-87.
36. Budhiraja P, Chen Z, Popovtzer M. Sodium bicarbonate versus normal saline for protection against contrast nephropathy. *Ren Fail* 2009; 31: 118-123.
37. Lameire N, Biesen WV, Hoste E, Vanholder R. The prevention of acute kidney injury: an in-depth narrative review Part 2: Drugs in the prevention of acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant Plus* 2009; 2: 1-10.
38. Hoffmann U, Fischereder M, Krüger B, Drobnik W, Krämer B.K. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407-410.
39. Patti G, Nusca A, Chello M, et al. Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2008; 101: 279-285.
40. Yokomaku Y, Suqimoto T, Kume S, et al. Asialoerythropoietin prevents contrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2008; 19: 321-328.

* Παρελήφθη στις 10/6/09

Έγινε αποδεκτή μετά από τροποποιήσεις στις 12/8/09.

Αλληλογραφία:

N. Σωτηρακόπουλος

Κομοτηνή, Τ.Θ. 281

691 00 Κομοτηνή Ν. Ροδόπης

Τηλ.: 25310 30633

Κιν.: 6973 335100

e-mail: nsotirak@gmail.com