

Kontrast Madde Nefrotoksitesisi

Contrast Media Nephrotoxicity

Selda Tekeş Serbest, Hülya Taşkapan

İnönü Üniversitesi Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları AD, Nefroloji BD, Malatya

2006;15 (Ek / Supplement 1) 51-55

Giriş

Kontrast maddelerin intravasküler kullanımı sonrasında gelişecek idiyosenkrazik olmayan reaksiyonlardan en önemlisi kontrast madde nefropatisidir (RKN) (1). Avrupa Ürogenital Radyoloji Cemiyeti (ESUR) kılavuzunda RKN, başka bir etiyolojik sebep olmaksızın, kontrast madde verilmesinden sonraki 72 saat içinde serum kreatinin düzeyinde %25 veya 44 µmol/L (0.5 mg/dL) artış olarak tanımlanmıştır (2). RKN, hastane kökenli ABY'nin %12'sinden sorumludur. ABY'nin 3. en sık nedenidir (3).

Patogenez

RKN'ye sebep olan hücresel mekanizmalar hakkında çok az veri olsa da, renal kan akımındaki azalma (4) ve/veya tübül hücrelerine direkt toksik etkinin (5) bu mekanizmadan sorumlu olabileceği belirtilmektedir. Böbrek kan akımını düzeltten ajanlarla RKN'den korunmada başarı sağlanamamıştır. Diğer taraftan N-asetilsistein (NAS) ve askorbik asit gibi antioksidanların RKN'den korunmada yetersiz ama önemli etkilerinin olduğu belirtilmiştir. Bu nedenle mekanizmada oksidatif stres sonucu ortaya çıkan direkt toksik etkinin, kan akımındaki azalmadan daha çok rol oynadığı düşünülebilir. Yapılan bir çalışmada domuz böbrek tübül hücrelerinde, kontrast sonrası yaşam süresinin azaldığı gösterilmiştir (6). Hü-

reler 30 dakika boyunca farklı kontrast maddelere (iyonik iyoksaglat, amidotrizoat, iyotalamat, noniyonik iyoversal, iyoheksal, iyopamidol, iyomepral ve iyotrolan) maruz bırakılmıştır. WST-8 ile mitokondriyal enzim aktivitesi ve hücre yaşam kabiliyetinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca kontrast madde sonrası kaspaz-3 ve kaspaz-9'un aktive olduğu görülmüştür. Kaspaz 3-9'un bazı inhibitörlerinin hücre hasarını ve nükleer fragmentasyonu tersine çevirdiği tespit edilmiştir. Bu bulgularla kaspaza bağımlı apoptozun, kontrasta bağlı hücre hasarından sorumlu olabileceği öne sürülmüştür. Ayrıca hücre hasarının süresinin, iyonik ve noniyonik kontrast maddelerde farklı olduğu ortaya konmuştur.

Risk Faktörleri

Kontrast madde nefropatisi için herhangi bir risk faktörü olmayanlarda, RKN insidansı yaklaşık %3-5 civarında iken, dört risk faktörü birden olanlarda bu oran %100'e çıkabilmektedir (7,8). Girişim öncesinde KBY varlığı (9-11) ve yüksek dozlarda kontrast kullanımını (11,12) RKN'ye zemin hazırlayan en önemli faktörlerdir. RKN gelişimine sebep olan risk faktörlerine yönelik birçok çalışma yapılmıştır. Taliércio ve arkadaşları (13), bu risk faktörlerini kalp yetmezliği, kontrast madde miktarı, diabetes mellitus (DM) ve kronik böbrek yetmezliği (KBY) olarak tespit etmişlerdir. Anjiyografik girişim uygulanan 396 hastada yapılan diğer bir çalışmada, ileri yaş (>70 y), böbrek yetmezliği, hipertansiyon, yüksek kontrast düzeyi (>150 mL) gibi risk faktörlerinden 2 ya da daha fazlasına sahip olan 21 hastada RKN (kreatininde >%10 artış olarak tanımlanmış) rapor edilmiştir (14). Rihal ve arkadaşları (15) Mayo Klinik'te perkütan translüminal koroner müdahale uygulanan 7586 hastadan 254'ünde

Yazışma Adresi: Doç. Dr. Hülya Taşkapan
İnönü Üniversitesi, İç Hast. Turgut Özal Tıp Merkezi
44069 Malatya
Tel: 0 422 341 06 60 / 4304
Faks: 0 422 341 07 28
E-posta: hulyataskapan@yahoo.com

(%3.3) RKN (kreatininde 0.5 mg/dL'lik artış) tespit etmişlerdir. RKN sıklığı, bazal kreatinin değeri 0-1.1 mg/dL olanlarda %2.4, 1.2-1.9 mg/dL olanlarda %2.5, 2-2.9 mg/dL olanlarda %22.4 ve >3 mg/dL olanlarda %30.6 olarak rapor edilmiştir. Ayrıca diyabetik hastalarda RKN riskinin daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Davidson ve arkadaşlarının (16) koroner anjiyografi (KAG) yapılan 1144 hasta üzerinde yaptığı prospektif bir çalışmada önceden var olan renal yetersizlik, RKN gelişimi için en önemli risk faktörü olarak saptanmıştır. Yine Berns ve arkadaşlarının (17) yaptığı bir çalışmada, bazal serum kreatinin değeri 2-4 mg/dL olanlarda RKN gelişimi %27 iken, serum kreatinin değeri >4 mg/dL olanlarda RKN insidansı %81 bulunmuştur. Diğer çalışmalarda diyabetik olmayan normal renal fonksiyonlu hastalarda RKN insidansı %2, tip I DM ve renal yetersizliği olanlarda %50 ve üzerinde, tip I DM olup renal yetersizliği olmayanlarda ise %7 oranında tespit edilmiştir (15,18).

Kontrast maddenin (KM) dozu, ozmolalitesi ve iyot miktarı da nefropati gelişimi üzerinde etkilidir. 1400 mosm/kg'ın üzerinde ozmolaritesi olan KM'ler yüksek ozmolar, 700-800 mosm/kg olanlar düşük ozmolar ve 300 mosm/kg olanlar ise izo-ozmolar olarak kabul edilmektedir. Barrett ve Carlisle'in 31 çalışmadan yaptığı geniş bir metaanalizde, KBY'li hastalarda arteriyel olarak düşük ozmolar KM uygulanmasıyla RKN'de belirgin azalma olduğu gösterilmiştir (19). Rasgele yöntemli, çift kör, prospektif, çok merkezli yapılan NEPHRIC çalışmasında (20), noniyonik izo-ozmolar KM iyodiksanol (290 mosm/kg), noniyonik düşük ozmolar KM iyoheksol ile karşılaştırılmıştır. Çalışmaya koroner veya periferik anjiyografi yapılacak olan 129 diyabet hastası (kreatinin değerleri 1.5 mg/dL'ye eşit ya da daha yüksek olan) dahil edilmiştir. KM miktarı (163-16 mL) ve bazal kreatinin değerleri (1.49-1.6 mg/dL) açısından hastalar arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. İyodiksanol alan hastalarda RKN sıklığı %3, iyoheksol alanlarda ise %26 olarak bulunmuştur. Araştırmacılar, düşük ozmolar KM ile daha çok ozmolar diürezin olduğu ve bunun renal medullada iskemiye, kan hacmi kaybına neden olarak, daha sık RKN gelişimine neden olabileceğini öne sürmüşlerdir. Bin yüz doksan altı hastayla yapılan bir çalışmada, iyonik kontrast (amidotrizoat) ile noniyonik kontrast madde (iyoheksol) karşılaştırılmıştır. RKN, kontrast madde sonrası 48 veya 72 saat içinde serum kreatininde 1 mg/dL'den fazla yükselme olarak tanımlanmıştır. İyoheksol'de RKN sıklığı %3, amidotrizoatta ise %7 olarak tespit edilmiştir (21). Dehidra-

tasyonun da RKN'ye eğilim yarattığı kabul edilmektedir. Dehidratasyon durumunda böbrek tübüllerindeki toksik maddenin konsantrasyonu artmakta ve tübüllerin toksik maddeye maruziyet süresi artmaktadır. Bu nedenle hastaların işlem öncesi dehidrate olmalarının tespit edilmesi gereklidir. Hipertansif yetişkin erkek farelerde yapılmış bir araştırmada kontrast maddenin böbrekte oluşturduğu hasarın HT ile birlikte arttığı gösterilmiştir (22). Fakat bu konu ile ilgili yeterli insan çalışması bulunmamaktadır. Cochran ve arkadaşları (23) ise yaşın RKN için bağımsız bir risk faktörü olduğunu, 55 yaş üzeri hastalarda, RKN riskinin 55 yaş altındaki hastalara göre 1.9 kat fazla olduğunu göstermişlerdir.

Tedavi

Hidrasyon

Hidrasyon tedavisi, RKN profilaksisinde etkili olduğu netlik kazanmış tek tedavi yöntemidir (24). Oral sıvı alımı ile IV hidrasyonun karşılaştırıldığı düşük riskli (ortalama kreatinin: 1.2 mg/dL) 53 hastada yapılan bir çalışmada IV hidrasyon alan 27 hastadan 1'inde (%3.7) RKN görülürken, oral sıvı alan 26 hastadan 9'unda (%34) RKN geliştiği gösterilmiştir (25). Prospektif bir çalışmada, Mueller ve arkadaşları, koroner anjiyoplasti uygulanacak 1620 hastaya izotonik ya da yarı-izotonik sıvı tedavisi vermişler ve RKN oranını izotonik verilenlerde belirgin düşük bulmuşlardır (9). Merten ve arkadaşlarının hafif böbrek yetmezliği (kreatinin >1.1 mg/dL) olan 119 hastada yaptıkları çalışmada NaHCO₃'ün RKN'den korunmada faydalı olduğu tespit edilmiştir. Çalışmada noniyonik kontrast madde (iyopamidol) kullanılmıştır. Girişim öncesi 1 saat 3 mL/kg/saat ve girişim sonrası 3 saat 1 mL/kg/saatten NaHCO₃'lü sıvı infüzyonu uygulanan hastalarda aynı miktardaki salin uygulamasına göre RKN gelişim riskinin daha düşük olduğu gösterilmiştir. NaHCO₃ verilen 60 hastadan 1'inde (%1.7) RKN saptanırken, salin verilen 59 hastadan 8'inde (%13.6) RKN tespit edilmiştir (26). Salin solüsyonuyla hidrasyon şu anda altın standart olarak kabul edilse de, uygulanacak sıvının tipi, dozu, zamanı hâlâ net olarak tanımlanamamıştır.

N-asetilsistein

Tepe ve arkadaşları (27) ilk kez düşük dozda ve düşük ozmolar KM kullanarak, KBY olan hastalarda 600 mg/günlük NAS ve hidrasyon tedavisi ile RKN'ye karşı korunma sağlandığını ortaya koymuşlardır. RAPPID çalışmasında hafif ve orta düzeyde

KBY olan hastalara perkütan koroner girişim öncesi NAS+IV hidrasyon ya da tek başına IV hidrasyon uygulanmıştır (28). NAS profilaksisi, KM maruziyetinden önce 150 mg/kg'dan başlanmış ve 4 saat sonrasına kadar 50 mg/kg dozunda devam edilmiştir. İki grupta kontrast dozları 238 ve 222 mL olarak belirlenmiştir. Sırasıyla hasta gruplarında %5 ve %2 sıklığında kontrast nefropatisi tespit edilmiştir. Briguori ve arkadaşlarının (29) yaptığı bir çalışmada, 600 mg ve 1200 mg'lık NAS dozları karşılaştırılmıştır. Hafif düzeyde KBY olan hastalara KM uygulamasından önce ve sonra NAS verilmiştir. RKN gelişme yüzdesi çift doz NAS alanlarda daha düşük bulunmuştur (%3.5-%11) ve çift doz NAS alanlardan da 140 mL'nin üzerindeki dozlarda daha çok fayda sağlandığı görülmüştür. Pannu ve arkadaşlarının yaptığı en son metaanaliz çok sayıda çalışma içermektedir ve N-asetilsistein tedavisi ile gruplar arasında istatistiksel olarak önemli bir fark olmadığı ileri sürülmüştür (30).

Hemodiyaliz

Hemodiyalizin kontrast maddeyi uzaklaştırarak RKN'den korunmada etkili olabileceği düşünülerek bu konuda çalışmalar yapılmıştır. Bu konuyla ilgili 113 hastada yapılan bir çalışmada, çalışma süresince 113 hastadan 21'inde (%19) diyaliz gerektiren RKN, kardiyovasküler olay, ölüm veya hemodiyalizle ilişkili komplikasyonlar gibi klinik sorunlar ortaya çıkmıştır. Hemodiyaliz uygulanmayan grupta (sayı: 53) bazalde 308±10 mikromol/L olan kreatinin değeri kontrast uygulamasından 96 saat sonra 322±126 mikromol/L'ye; hemodiyaliz grubunda ise (sayı: 52) bazalde 316±112 mikromol/L olan kreatinin değeri kontrasttan 24 saat sonra 277±95 mikromol/L'ye düşerken, 96 saatin sonunda 353±126 mikromol/L'ye yükselmiştir. Yüz on bir hastadan 22'sinde (13'ü diyaliz uygulanan, 9'u uygulanmayan grupta) akut RKN gelişmiştir. Sonuç olarak hemodiyaliz profilaksisinden herhangi bir fayda sağlanmamıştır (31). Araştırmacılar, bu durumu, böbrek hasarının kontrast maruziyeti sonrası 20 dakika gibi kısa bir sürede gelişmesine (32,33), diyalizin 20 dakika içinde uygulanmamasına ve diyaliz yapılan gruba verilen kontrast dozunun daha yüksek olmasına bağlamışlardır. Gabutti ve arkadaşları (34), kontrast madde öncesi ve sonrasında böbrek yetmezliği olan 26 hastada hemodiyafiltrasyon uygulamasının etkin olmadığını göstermişlerdir. Hemodiyafiltrasyon grubunda %37, diğer grupta ise %24 RKN görülmüştür. Çelişkili sonuçlar nedeniyle

hemofiltrasyon ve hemodiyafiltrasyonun etkilerini ortaya koyacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Diüretikler

Solomon ve arkadaşları (35), bazal serum kreatininleri ortalama 2.1 mg/dL olan 78 hastaya, furosemid, mannitol ve girişimden 12 saat önce ve sonra %0.45 NaCl uyguladıklarında RKN sıklığının bu yöntem sonrası arttığını saptamışlardır. Furosemid verilen 25 hastadan 10'unda (%40), mannitol verilen 25 hastadan 7'sinde (%28) ve 25 plasebo hastasından 3'ünde (%11) RKN tespit edilmiştir. PRINCE çalışmasında koroner anjiyografi uygulanan, girişim öncesinde böbrek yetmezliği olan 98 hastadan bir kısmına dopamin+furosemid+hidrasyon, bir kısmına ise sadece hidrasyon uygulanmış (36), kontrast madde uygulamasından 48 saat sonra kreatinin artışı açısından gruplar arasında fark görülmemiştir (furosemid+dopamin grubunda 0.48 mg/dL, plasebo grubunda ise 0.51 mg/dL). Sonuç olarak, şu anda diüretikler RKN profilaksisinde önerilmemektedir.

Fenoldopam

CONTRAST çalışmasında, 315 hastada feroldopam plasebo ile karşılaştırılmıştır (37). Bu çalışmada, ortalama yaşları 70 olan, %49'u diyabetik olan ve kreatinin klirensleri 60 mL/dk'nın altında olan hastalara 2-12 saat %0.45 sıvı tedavisi ve kontrasttan 1 saat önce fenoldopam verilmiştir. Fenoldopam grubunda %33.6, plasebo grubunda ise %30.1 sıklığında RKN saptanmıştır.

Kalsiyum Kanal Blokerleri

Diltiazem (38) ve amlodipin (39) ile yapılan rat deneylerinde Ca kanal blokerlerinin RKN'yi önlemede etkili oldukları gösterilmiştir. Otuz beş hastaya 3 gün boyunca nitrendipin (20 mg/gün) verildiğinde koruyucu etkinin olduğu belirtilmiştir (40). Fakat nitrendipin (41), felodipin (42) ve amlodipin (43) ile yapılan sonraki çalışmalarda benzer sonuçlar elde edilmemiştir.

Askorbik Asit

Spargias ve arkadaşları, perkütan koroner müdahale yapılan, bazal böbrek yetmezliği olan (kreatinin >1.2 mg/dL) 231 hastada yaptıkları çalışmada, oral askorbik asit alımının RKN (kreatininde 0.5 mg/dL ya da %25'lik artış) insidansını azalttığını göstermişlerdir. Askorbik asit uygulamasına girişimden 1 gün önce 3 g/gün dozunda başlanmış ve 3 gün sonrasına kadar devam edilmiştir. Askorbik asit verilen 118

hastadan 11'inde (%9), plasebo grubundaki 113 hastadan 23'ünde (%20) RKN tespit edilmiştir (44).

Sonuç olarak, görüntüleme yöntemlerindeki ilerleme ile birlikte kontrast maddeler artan sıklıkta kullanılmaktadır. Radyokontrast nefropatisi, hastane kaynaklı ABY'nin önde gelen nedenlerinden biri haline gelmiştir. Radyokontrast nefropatisi, mortalite ve morbiditeyi belirgin bir şekilde artırmaktadır. Radyokontrast madde nefropatisi gelişen hastaların tedavileri, kronik hemodiyaliz ihtiyacı, uzamış hastane kalış süresi, yoğun bakım takipleri gibi birçok yükü de beraberinde getirmektedir. RKN risk faktörleri kontrast madde kullanılarak yapılan tüm girişimlerde göz önünde bulundurulmalı ve risk altındaki hastalarda gerekli önlemler alınmalıdır.

Kaynaklar

1. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW. Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; 103:368-75.
2. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast media induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol* 1999;9: 1602-13.
3. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; 39:930-936.
4. Liss P, Nygren A, Erikson U, Ulfendahl HR. Injection of low and iso-osmolar contrast medium decreases oxygen tension in the renal medulla. *Kidney Int* 1998;53:698-702.
5. Zager RA, Johnson AC, Hanson SY. Radiographic contrast media-induced tubular injury: evaluation of oxidant stress and plasma membrane integrity. *Kidney Int* 2003;64:128-139
6. Yano T, Itoh Y, Sendo T, Kubota T, Oishi R. Cyclic AMP reverses radiocontrast media-induced apoptosis in LLC-PK1 cells by activating A kinase/PI3 kinase. *Kidney Int* 2003;64: 2052-2063.
7. Briguori C, Tavano D, Colombo A. Contrast agent associated nephrotoxicity. *Prog Cardiovasc Dis* 2003;45:493-503.
8. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. *Arch Intern Med* 1995; 150:1237-42.
9. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.
10. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, et al. Contrast material-induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. A prospective controlled study. *N Engl J Med* 1989;320:143-149.
11. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997;103:368-375.
12. Muntner P, Coresh J, Klag MU, et al. Exposure to radiologic contrast media and an increased risk of treated end stage renal disease. *Am J Med Sci* 2003;326:353-359.
13. Talierto CP, Vlietstra RE, Fisher LD, Burnett JC. Risks for renal dysfunction with cardiac angiography. *Ann Intern Med* 1986;104:501-504.
14. Gussenhoven MJ, Ravensbergen J, van Bockel JH, Feuth JD, Aarts JC. Renal dysfunction after angiography; a risk factor analysis in patients with peripheral vascular disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1991;32:81-86.
15. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259-2264.
16. Davidson CJ, Laskey WK, Hermiller JB, et al. Randomized trial of contrast media utilization in high-risk PTCA: the COURT trial. *Circulation* 2000;101:2172-7.
17. Berns AS. Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney Int* 1989; 36:730-740.
18. Ogi M, Iwase N, Kitamura T, et al. Risk factors for contrast nephropathy in diabetic patients undergoing cardioangiography. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1993;35:161-70.
19. Barrett BJ, Carlisle EJ. Meta-analysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178.
20. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-499.
21. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, 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.
22. Anderson S, Meyer TW, Rennke HG, et al. Control of glomerular hypertension limits glomerular injury in rats with reduced renal mass. *J Clin Invest* 1985;76:612-9.
23. Cochran ST, Wong WS, Roe DJ. Predicting angiography induced acute renal function impairment: clinical risk model. *Am J Roentgenol* 1983;141:1027-33.
24. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgcock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *Am J Roentgenol* 1981;136:859-861.
25. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-C34.
26. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.
27. Tepel M, Van Del Giet M, Schwarzfeld NR, et al. Prevention of radiographic contrast agent induced reductions in renal function by acetylcystein. *N Engl J Med* 2000;343:180-184.
28. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, et al. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAP-PID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-2118.
29. 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.
30. Pannu N, Manns B, Lee H, Tonelli M. Systematic review of the impact of N-acetylcystein on contrast nephropathy. *Kidney Int* 2004;65:1366-1374.
31. Vogt B, Ferrari P, Schönholzer C, et al. Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001;111: 692-698.
32. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, et al. Early renal medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991;40:632-642.
33. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, et al. Early effects of contrast media on renal hemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995;6:1451-1458.

34. Gabutti L, Marone C, Monti M, et al. Does continuous venovenous hemodiafiltration concomitant with radiological procedures provide a significant and safe removal of the iodinated contrast ioversol? *Blood Purif* 2003;21(2):152-157.
35. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-1420.
36. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ, Speck JP, Westveer DC, Guido-Allen DA, et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the PRINCE Study. Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:403-411.
37. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284-2291.
38. Wang YX, Jia YF, Chen KM, Morcos SK. Radiographic contrast media induced nephropathy: experimental observations and the protective effect of calcium channel blockers. *Br J Radiol* 2001;74:1103-1108.
39. Duan SB, Liu FY, Luo JA, Wu HW, Liu RH, Peng YM, et al. Nephrotoxicity of high- and low-osmolar contrast media. The protective role of amlodipine in a rat model. *Acta Radiol* 2000;41:503-507.
40. Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-1036.
41. Carraro M, Mancini W, Artero M, Stacul F, Grotto M, Cova M, et al. Dose effect of nitrendipine on urinary enzymes and microproteins following non-ionic radiocontrast administration. *Nephrol Dial Transplant* 1996;11:444-448.
42. Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R. Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996;30:63-68.
43. Arici M, Usalan C, Altun B, Erdem Y, Yasavul U, Turgan C, et al. Radiocontrast-induced nephrotoxicity and urinary alpha-glutathione S-transferase levels: effect of amlodipine administration. *Int Urol Nephrol* 2003;35:255-261.
44. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iacovis P, Greenwood DC, Manginas A, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-2842.