

NEFROPATIE ZPŮSOBENÁ KONTRASTNÍ LÁTKOU: JE ZDE SKUTEČNĚ MOŽNOST SPECIFICKÉHO OVLIVNĚNÍ? CO SI MYSLÍME O N-ACETYLCYSTEINU

CONTRAST AGENT-INDUCED NEPHROPATHY: IS THERE ANY OPTION FOR
SPECIFIC INFLUENCE FACTOR? WHAT DO WE THINK ABOUT N-ACETYLCYSTEINE

tematické sdělení

Jan Šochman¹
Jan H. Peregrin²

¹Klinika kardiologie IKEM, Praha
²Základna radiodiagnostiky
a intervenční radiologie IKEM, Praha

Přijato: 20. 4. 2006

Korespondenční adresa:

doc. MUDr. Jan Šochman, CSc.
Klinika kardiologie IKEM
Víteňská 1958/9, 146 22 Praha 4
e-mail: jan.sochman@ikem.cz

Předneseno na XI. kongresu
Českého sdružení intervenčních
radiologů (CSIR) Radiologické
společnosti ČLS JEP, Mikulov
26.–27. 5. 2006.

SOUHRN

Šochman J, Peregrin JH. Nefropatie způsobená kontrastní látkou: je zde skutečně možnost specifického ovlivnění? Co si myslíme o N-acetylcysteinu

Nepříznivý vliv aplikace kontrastní látky na funkci ledvin, zejména u nemocných, kde je již diagnostikováno onemocnění ledvin, je dobře znám. Možným preventivním ovlivněním je výběr moderní neionické kontrastní látky, omezení podané množství této látky a určitý cílený zásah do vnitřního prostředí a metabolismu nemocného. Z různých doporučených postupů zatím vyplývá jednoznačně pouze dostatečná hydratace nemocného a okrajově možná i podání malých dávek dopaminu. Doposud nejasné místo zde má N-acetylcystein. Práce shrnuje některé názory z literatury ve světle vlastních zkušeností s podáním této látky v různých situacích.

Klíčová slova:

N-acetylcystein, neionická kontrastní látka, kontrastová nefropatie.

SUMMARY

Šochman J, Peregrin JH. Contrast agent-induced nephropathy: is there any option for specific influence factor? What do we think about N-acetylcysteine

The deleterious effect of contrast agents on renal function, particularly in patients with preexisting renal disease, is well known. Potential preventive options include selection of a modern non-ionic contrast agent, reduction of the volume administered, and targeted regulation of the patient's homeostasis and metabolism. Regarding to various recommendations, patients will clearly benefit from adequate hydration and, possibly, from N-acetylcysteine 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 authors' own experience with administering the agent in various situations.

Key words: N-acetylcysteine, non-ionic contrast agent, contrast-induced nephropathy.

ÚVOD

Počet nemocných, kteří jsou indikováni k angiografickému vyšetření, zejména pak ke koronární angiografii, a zároveň mající různý stupeň renální insuficience, není zanedbatelný. Tito nemocní většinou náležejí do vyšších věkových kategorií a mohou mít celou řadu dalších komorbidit, které mají vztah k funkci ledvin. Patří sem zejména diabetes mellitus a hypertenze. Aplikace kontrastní látky může vyústit ve významné zhoršení renálních funkcí. Toto zhoršení, i když bývá většinou reverzibilní, může ovlivnit metabolismus podávané medikace a nepochybně může ovlivnit hemodynamickou situaci nemocných. Nefropatie způsobená kontrastní látkou (tzv. kontrastová nefropatie, dále KN) může mít i ekonomický dopad: Může prodloužit hospitalizaci, případně vede k dalším vynuceným léčebným postupům. KN je multioborový problém, který se týká klinické nefrologie, intervenční radiologie, kardiologie a rovněž, alespoň částečně i farmakologie a patofyziologie.

Není bez zajímavosti, že preexistující výskyt poruchy renálních funkcí v populaci, často i v latentní podobě není rozhodně malý. K ozřejmění tohoto problému přispěla práce skupiny Go et al., kteří provedli rozbor souboru o více než 1 120 000 nemocných bez dialýzy a kde byla vyloučena transplantace ledviny a zjistili, že snížení glomerulární filtrace je přítomno ve více než 17 % (1). K označení snížení renálních funkcí využili hodnotu glomerulární filtrace $< 60 \text{ ml/min/1,73 m}^2$ tělesného povrchu, přičemž 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 na internetovém vyhledávači 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. Na problémy interpretace MDRD je upozorněno i v našem písemnictví (2). Nicméně pro běžnou orientaci v rizikovosti nemocných před zvažováním podáním kontrastní látky stačí prokázaná zvýšená hladina kreatininu.

Podle jedné z plauzibilních teorií o vzniku KN je jedním z klíčových mechanismů poškození ledviny kyslíkovými radikály, které jsou buď za dané zátěžové situace ve vyšší míře tvořeny, nebo jsou v nedostatečné míře inaktivovány. K tomu se úzce pojí ještě regionální poruchy 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 téměř nehrozí. V roce 1997 se objevila první experimentální práce o příznivém dopadu N-acetylcysteinu (NAC) na funkci ledviny vystavené ischemickému poškození (3). V té době byla již dobře známa farmakokinetika a biologický účinek NAC (4). Zlomovou prací bylo pro další chápání významu N-acetylcysteinu u KN klinické pozorování z roku 2000 (5). Od té doby bylo provedeno mnoho prací, které se lišily v různých proměnných a přinesly nejednoznačné závěry (6–10). 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* $2 \times 600 \text{ mg}$ denně po 2 dny (11). Adjuvantní podání NAC však do žádných směrnic neproniklo. Stejný autor uvádí, že nekonkluzivnost předchozích prací mohou působit tyto faktory: a) neznalost, zda NAC působí příznivě i v jiné medicínské oblasti; b) způsoby podání; c) užitá dávka NAC; d) vliv hydratace a e) typ, koncentrace a množství použité kontrastní látky. S těmito názory se plně ztotožňujeme. V minulosti jsme intenzivně sledovali vliv NAC na ischemickoreperfuzní poškození u akutního infarktu myokardu jak v experimentu, tak v klinice (12–14). Dosažené výsledky byly slibné, a proto z patofyziologického hlediska není než žádoucí, aby se pozornost na tuto látku upřela i v jiných medicínských oblastech. Pilotní ministudie o aplikaci NAC u nemocných s renálním postižením charakterizovaným dříve doloženou a deletrvající zvýšenou hladinou kreatininu, kde byla aplikována kontrastní látka, rovněž naznačila příznivý účinek (15). V dalším textu je uveden rozbor dané problematiky.

PROBLÉM KONTRASTNÍCH LÁTEK

Klíčovou úlohu v kontrastních látkách má jod. Díky svému atomovému číslu pohlcuje rtg záření více jak tisícinásobně než měkká tkáň. Za zásadní vlastnost, která se pak dále může nevýhodně projevit, lze považovat vysokou osmolalitu kontrastních látek. Ionické kontrastní látky, která jsou dnes na ústupu, disociují ve vodném prostředí na benzenové/benzenová jádra a kationty kovů (Ca, Mg, Na), nebo organické částice (nejvíce megluminy). Osmolalita těchto látek může přesáhnout 2000 mOsm/L . Modernější, neionické monomerní kontrastní látky mají osmolalitu do 800 mOsm/L a dimerní látky, jinak hypoosmolální, jsou již korigovány tak, aby měly osmolalitu blízkou extracelulární tekutině. Tyto látky jsou považovány za nejméně nebezpečné ve vztahu k indukci kontrastové nefropatie. Jejich rozšíření je však ovlivněno vysokou cenou.

PATOGENEZE KN

Nejčastěji se uvažuje, že za KN je odpovědná indukovaná ischemie dřeně ledviny: V experimentu je doloženo, že aplikace kontrastní látky vede v první fázi ke krátké renální vazodilataci, která je následována mohutnější vazokonstrikcí a poklesem glomerulární filtrace. U hypovolemických zvířat je tento děj akcentován (16).

Tato bifázická reakce je pozorována i u lidí – nastává cca po 20 minutách po aplikaci kontrastní látky. Pokud tento děj vede k rozvoji KN, je výrazněji vyjádřena renální hypoperfuze (17). Změny perfuze indukují zvýšené nároky na Henleovu kličku a zvyšují nároky na spotřebu kyslíku (18, 19). Navíc se zvyšuje produkce vazoaktivních peptidů, endotelinu, adenosinu, omezuje se vliv kontraregulačních endogenních vazodilatátorů, mezi které patří oxid dusnatý (NO) a prostaglandiny (17, 20–23). V konečné fázi se inaktivují antioxidační enzymy, případně ve zvýšené míře vznikají volné kyslí-

kové radikály (17, 24). Pokud je nemocný ve vysokém riziku, tj., má preexistující renální poruchu, má nepříznivé modulující faktory (hypertenze, diabetes mellitus, těžší stupeň srdečního selhání, případně nevhodné léky jako třeba vysoké dávky ACE inhibitorů a verospironu, některá cytostatika, antibiotika, antiflogistika apod.), mohou být nevýhodnými i moderní kontrastní látky. KN sice nemusí absolutně vždy navazovat na chronickou renální insuficienci; pokud je však vyjádřena, má dopad na hospitalizační i jednoroční průběh (25). Ukázalo se, že KN je nezávislým prediktorem jednoroční mortality u nemocných s koronární nemocí. Nemocní bez renálního onemocnění měli v rámci koronární nemoci jednoroční mortalitu 5 %, nemocní s renálním onemocněním bez nutnosti dialýzy již 16,5 % a u nemocných s nutností hemodialýzy byla tato mortalita nad 44 % (26).

PATOLOGICKOMORFOLOGICKÝ PODKLAD KN

Morfologický substrát je naprosto nespecifický, zejména s ohledem na to, že jde převážně o přechodný děj. V zásadě však jde o tubulární lézi ischemického typu. Nefron má poškozen zejména počáteční úsek proximálního kanálku a tlusté části vzestupného úseku Henleovy kličky. V nezávažnějším stupni, který může být i irreverzibilní, je vyjádřena nekróza, deskvamace tubulárních buněk a eventuálně i obstrukce kanálků. Tento děj však býval spojen téměř výhradně s ionickými kontrastními látkami.

REAKCE NA APLIKACI KONTRASTNÍ LÁTKY A KLÍČOVÁ HLADINA KREATININU PRO PŘÍPADNÝ ROZVOJ KN

U všech nemocných vede aplikace kontrastní látky k určitému – v zásadě nevýznamnému – vzestupu plazmatického kreatininu (27). KN je uvažována tehdy, když kreatinin stoupne minimálně o 25 % původní hodnoty, nebo dojde-li k nejruznějšímu zvýšení kreatininu v době do 48 hodin po aplikaci kontrastního média. Riziko KN narůstá významně od hodnoty kreatininu 136 $\mu\text{mol/L}$ (12). U diabetiků navíc přistupuje faktor odlišné intrarenální distribuce krevní perfuze a porucha endoteliálních buněk se všemi funkčními dopady (24, 27–31).

ZKUŠENOSTI S NAC

Jak již bylo zmíněno v úvodu, iniciální práce Di Mari et al. (3) a Tepel et al. (5) ve snaze docílit renoprotektivního efektu vedly ke zvýšenému zájmu o tuto látku. Tepel a spolupracovníci se k této problematice ještě opakovaně vrátili. V roce 2003 rozšířili příznivý dopad NAC i na nemocné v terminální fázi selhání ledvin. NAC v dávce 600 mg 2× denně perorálně u dialyzovaných nemocných dokonce příznivě ovlivnil kardiiovaskulární morbiditu a mortalitu (32). Pod vlivem

některých prací, které nevyzněly ve prospěch NAC, provedli Tepel et al. v roce 2004 rozbor 19 studií a 5 metaanalýz a smíšené výsledky vysvětlili heterogenitou souborů. Nadále však závěr vyzníval ve prospěch hydratace nemocných a aplikace NAC, zejména u pokročilých stupňů preexistující renální poruchy (10). 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 (6, 7). Někteří však již NAC nestaví do role sporné profylaxe, ale do případného „emergentního“ užití, i když toto pojmenování není příliš šťastné (9).

Dávka NAC jistě hraje velkou roli na docíleném výsledku. Shyu et al. prokázali, že profylaktické perorální podání NAC spolu s dostatečnou hydratací omezuje poškození ledvin indukované aplikací kontrastní látky při koronární angiografii. Na souboru 121 nemocných byla užitá perorální dávka 2×400 mg NAC/den (33). Tepel a Thomsen užívali dávky 2×600 mg NAC orálně (5). Rovněž Hoffman et al., kteří zprvu vyjádřili spíše negativní postoj k užití NAC (8), zveřejnili později závěr, že dávka $2 \times$ denně 600 mg po 2 dny již vede k dobrému efektu, který je měřitelný poklesem plazmatické hladiny kreatininu a zvýšením glomerulární filtrace (34). Další práce efekt NAC potvrzují a případně doporučují i k rutinní aplikaci (35–37). Briguori et al. používali i vyšší dávky (2×1200 mg) a zjistili, že jsou efektivnější než dávky poloviční (38). Stejní autoři ještě o 2 roky dříve užívali relativně nízké dávky a za případný efekt označili spíše nízký objem kontrastní látky (39). Je rovněž publikována metaanalýza, týkající se více než 800 nemocných s chronickou renální insuficiencí, kde kombinace NAC + hydratace snížila výskyt KN o 56 % (40, 41). Briguori ještě navíc porovnal NAC s fenoldopamem a prokázal, že NAC je účinnější (42).

Naše sonda přinesla netradiční pohled na tuto problematiku. Z prvotního pozorování vyplývá, že NAC v extrémně vysokých dávkách příznivě ovlivnil narušenou situaci v ledvině, a to bez ohledu, zda byl, či nebyl podán kontrast (15). 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 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 (43). Tím má evidentně mnohostranný obranný potenciál vůči buněčnému poškození, které může být navozeno různými podněty (44). NAC se tedy jeví jako slibný lék, zejména v situaci, kdy je nitrožilně podána vysoká dávka (v gramech). Za tohoto stavu odpadá navíc nejistota o jeho vstřebávání, jak tomu může být při perorální aplikaci. Mechanismus působení NAC však stále ještě může být odlišný od dosavadních názorů.

LITERATURA

1. Go AS, Chertow GM, D Fan, McCulloch CE, Hsu C. Chronic kidney disease and risk of death, cardiovascular events, and hospitalization. *N Engl J Med* 2004; 351: 1296–1305.
2. Jabor A, Hornová L, Bořil P, Moravcová H, Fischlová D. Rovnice MDRD: pro a proti. *Klin Biochem Metab* 2005; 4: 172–176.
3. Di Mari J, Megyesi J, Udvarhelyi N, Price P, Davis R, Safirstein R. N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *Am J Physiol* 1997; 272: F292–F298.
4. Bergstroem L, Kagedal B, Paulsen. Pharmacokinetics of N-acetylcysteine in man. *Eur J Clin Pharmacol* 1986; 31: 217–222.
5. Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; 343: 180–184.
6. Durham JD, Caputo C, Dokko J, Zaharakis T, Pahlavan M, Keltz J, Dutka P, Marzo K, Mesaka JK, Fishbane S. A randomized controlled trial of N-acetylcysteine to prevent contrast nephropathy in cardiac angiography. *Kidney Int* 2002; 62: 2202–2207.
7. Fishbane S, Durham JH, Marzo K, Rudnick M. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 251–260.
8. Hoffmann U, Banas B, Fischereder M, Kramer BK. N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy: clinical trials and end points. *Kidney Blood Press Res* 2004; 27: 161–166.
9. Morcos SK. Prevention of contrast media-induced nephrotoxicity after angiographic procedures. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16: 13–23.
10. Tepel M, Zidek W. N-acetylcysteine in nephrology; contrast nephropathy beyond. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2004; 13: 649–654.
11. Thomsen HS. Contrast-medium induced nephrotoxicity: Are all answers for acetylcysteine? *Eur Radiol* 2001; 11: 2351–2353.
12. Sochman J, Kolc J, Vrana M, Fabian J. 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.
13. Sochman J, Vrbska J, Musilova B, Rocek M. Infarct size limitation: acute N-acetylcysteine defense (ISLAND trial). Preliminary analysis and report after the first 30 patients. *Clin Cardiol* 1996; 19: 94–100.
14. 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.
15. 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-ministudy. *Pol Heart J* 2006; 64: 559–564.
16. 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.
17. Russo D, Minutolo R, Cianciaruso B, Memoli B, Conte G, De Nicola L. Early effects of contrast media on renal haemodynamics and tubular function in chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol* 1995; 61: 1451–1458.
18. Brezis M, Heyman SN, Epstein FH. Determinants of intrarenal oxygenation. II. Haemodynamic effects. *Am J Physiol* 1994; 267: 1063–1068.
19. Heyman SN, Brezis M, Epstein FH, Spokes K, Silva P, Rosen S. Early medullary hypoxic injury from radiocontrast and indomethacin. *Kidney Int* 1991; 40: 632–642.
20. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M. Nitric oxide and prostanooids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069–1075.
21. Cantley LG, Spokes K, Clark BA, McMahon EG, Carter J, Epstein FH. Role of endothelin and prostaglandins in radiocontrast-induced renal artery constriction. *Kidney Int* 1993; 44: 1217–1223.
22. Solomon RC. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; 53: 230–242.
23. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR. Radiocontrast-induced nephropathy in humans. Role of renal vasoconstriction. *Kidney Int* 1992; 41: 1408–1415.
24. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, Ludbrook PA, Murphy MJ, Halpern EF, Hill JA, Winniford M, Cohen MB, Van Fossen DB. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: A randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995; 47: 254–261.
25. Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; 95: 13–19.
26. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, Aymong ED, Mintz GS, Lasic Z, Lansky AJ, Tsounias E, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas D. Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 2004; 94: 300–305.
27. Davidson CJ, Hlatky M, Morris KG, Pieper K, Skelton TN, Schwab SJ, Bashore TM. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. *Ann Int Med* 1989; 110: 119–124.
28. Katholi RE, Taylor GJ, McCann WP, Woods WT, Womack KA, McCoy CD, Katholi CR, Moses HW, Mishel GJ, Lucore CL. Nephrotoxicity from contrast media. Attenuation with theophylline. *Radiology* 1995; 195: 7–22.
29. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990; 89: 615–620.
30. Nunez BD, Allon M. Effect of cardiac catheterization on renal function. *Clin Nephrol* 1990; 34: 263–266.
31. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ, Paul MD, Genge M, Withers J, Farid N, McManamon PJ. Contrast material-induced-renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both. *N Engl J Med* 1989; 320: 143–149.
32. Tepel M, van der Giet M, Statz M, Jankowski J, Zidek W. The antioxidant acetylcysteine reduces cardiovascular events in patients with end-stage renal failure: a randomized, controlled trial. *Circulation* 2003; 107: 992: 995.
33. 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.
34. Hoffmann U, Fischereder M, Kruger B, Drobnik W, Kramer BK. The value of N-acetylcysteine in the prevention of radiocontrast agent-induced nephropathy

- seems questionable. *J Am Soc Nephrol* 2004; 15: 407–410.
35. **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.
 36. **Kandzari DE, Rebeiz AG, Wang A, Sketch MH Jr.** Contrast nephropathy: an evidence-based approach to prevention. *Am J Cardiovasc Drugs* 2003; 3: 395–405.
 37. **Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF.** Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and interventions: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 289: 553–558.
 38. **Briguori C, Colombo A, Violante A, Balestrieri P, Manganelli F, Elia PP, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Focaccio A, Librera M, Bonizzoni E, Ricciardelli B.** Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J* 2004; 25: 206–211.
 39. **Briguori C, Manganelli F, Scarpato P, Elia PP, Golia B, Riviezzo G, Lepore S, Librera M, Villari B, Colombo A, Ricciardelli B.** Acetylcysteine and contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 298–303.
 40. **Alonso A, Lau J, Jaber BL, Weintraub A, Sarnak MJ.** 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.
 41. **Birck R, Krzossok S, Markowetz F, Schnulle P, van der Woude FJ, Braun C.** Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: Meta-analysis. *Lancet* 2003; 362(9384): 598–603.
 42. **Briguori C, Colombo A, Airolidi F, Violante A, Castelli A, Balestrieri P, Elia PP, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Librera M, Focaccio A, Ricciardelli B.** N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 762–765.
 43. **Boesgaard S, Aldershvile J, Poulsen HE, Christensen S, Digepetersen H, Giese J.** N-acetylcysteine inhibits angiotensin converting enzyme *in vivo*. *J Pharmacol Exp Therap* 1993; 265: 1239–1244.
 44. **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.