

<sup>1</sup>Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych, Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>2</sup>Katedra i Zakład Patofizjologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

<sup>3</sup>Katedra i Klinika Kardiologii Akademii Medycznej im. Piastów Śląskich we Wrocławiu

# Wpływ środka kontrastowego stosowanego podczas koronarografii na stężenie azotynów/azotanów i endoteliny-1 we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym

The influence of contrast medium used during coronary angiography procedure on nitrite/nitrate and endothelin-1 levels in blood of patients with arterial hypertension

## Summary

**Background** Mechanisms underlying manifestation of contrast-induced nephropathy (CIN) are still not clear. Endothelial dysfunction present in patients with arterial hypertension may probably be one of the factors. The aim of the study was to determine the influence of contrast medium used during coronary angiography on creatinine serum level and two parameters connected with endothelial function such as nitric oxide (NO) measured indirectly by nitrite/nitrate concentration and endothelin-1 (ET-1) in patients with arterial hypertension in whom some protective strategies against contrast-induced nephropathy were used.

**Material and methods** Studies were carried out in 72 patients (58 men and 14 women, mean age:  $57.4 \pm 10.7$  years) with arterial hypertension. In all patients coronary angiography with the use of non-ionic contrast medium was performed due to symptoms of coronary heart disease. Prophylactic therapy of intravenous hydration with 0.9% NaCl and acetylcysteine prior to and after coronary angiography was used. Serum creatinine level before and early after coronarography was measured. Endothelial function was

estimated by concentrations endothelin-1 and indirectly nitric oxide by measurement of nitrite/nitrate in blood before and then one and six hours after the invasive procedure.

**Results** Serum creatinine level as well as endothelin-1 in plasma did not change significantly after the examination. Serum nitric oxide concentration was significantly lower after coronary angiography after one and after six hours in comparison with measurements before the invasive procedure ( $p < 0.01$ ).

**Conclusions** Performed studies show that the use of contrast media during coronary angiography may decrease level of nitrite/nitrate causing endothelial dysfunction. Preventive therapy with hydration and orally administered acetylcysteine before and after coronary angiography may be an effective protective strategy, even though the decrease in nitrite/nitrate level is detected.

**key words:** contrast nephropathy, nitrite/nitrate, endothelin-1, arterial hypertension, iodine contrast media  
*Arterial Hypertension 2007, vol. 11, no 5, pages 406–411.*

Adres do korespondencji: dr med. Rafał Poręba  
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,  
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego AM we Wrocławiu  
ul. Pasteura 4, 50–367 Wrocław  
tel.: (071) 784–25–20, faks: (071) 784–09–54  
e-mail: sogood@poczta.onet.pl

 Copyright © 2007 Via Medica, ISSN 1428–5851

## Wstęp

Nefropatia kontrastowa (CIN, *contrast-induced nephropathy*) występująca po badaniach angiograficznych oznacza pojawienie się pogorszenia funkcji ne-

rek lub powtórne wystąpienie tego problemu w związku z podaniem środka kontrastowego. Charakteryzuje się wzrostem stężenia kreatyniny w stosunku do wartości wyjściowych o 25% lub jej bezwzględnej wartości o 0,5 mg/dl [1]. Nefropatia kontrastowa może powodować konieczność pilnego wykonania dializy. Nasila także ryzyko wystąpienia przewlekłego upośledzenia funkcji nerek, stając się przyczyną przedłużającej się hospitalizacji, a nawet śmiertelności wewnątrzszpitalnej. Jak do tej pory patomechanizm rozwoju CIN nie jest do końca poznany [2]. Niektórzy badacze wskazują na upośledzoną funkcję śródbłonna i jej potencjalny związek z ryzykiem wystąpienia nefropatii kontrastowej po badaniach angiograficznych. Aby zmniejszyć ryzyko CIN, stosuje się różne metody zapobiegawcze. W ośrodkach Autorów niniejszej pracy prewencja nefropatii kontrastowej polega na nawadnianiu dożylnie roztworem 0,9% NaCl oraz podawaniu doustnie acetylocysteiny zarówno przed, jak i po badaniu angiograficznym.

Celem pracy była ocena wpływu środka kontrastowego stosowanego podczas koronarografii na stężenia kreatyniny i dwóch wybranych parametrów funkcji śródbłonna, takich jak stężenie tlenu azotu (NO, *nitric oxide*) — oznaczonego metodą pośrednią poprzez pomiar azotynów/azotanów ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ , *nitrite/nitrate*) — oraz endoteliny-1 (ET-1, *endothelin-1*) we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym poddanych postępowaniu zmniejszającemu ryzyko wystąpienia nefropatii kontrastowej.

## Material i metody

Badaniami objęto 72 chorych z nadciśnieniem tętniczym łagodnym lub umiarkowanym, współistniejącym ze stabilną chorobą niedokrwienną serca (58 mężczyzn i 14 kobiet; średnia wieku:  $57,4 \pm 10,7$  roku). Charakterystykę kliniczną badanej grupy przedstawiono w tabeli I.

Średnie stężenia cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL i triglicerydów oraz średnie wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i stabilną chorobą niedokrwienną serca były nieznacznie podwyższone (tab. II).

U wszystkich badanych stopień nasilenia dolegliwości wieńcowych (mierzonych w skali CCS — Kanadyjskiego Towarzystwa Kardiologicznego) mieścił się w II lub III klasie, a wcześniej wykonany test wysiłkowy potwierdzał wskazania do przeprowadzenia koronarografii. W badaniu angiograficznym u wszystkich osób stwierdzono występowanie zmian miażdżycowych przewężających światło na-

**Tabela I.** Charakterystyka kliniczna badanej grupy

**Table I.** Characteristics of the study group

Grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca (n = 72)	
Wiek	57,42 ± 10,74
Płeć męska	58 (80,55%)
Nadwaga	27 (37,5%)
Nadciśnienie tętnicze w rodzinie	34 (47,22%)
Palenie tytoniu	48 (66,67%)

n — liczba badanych osób

**Tabela II.** Stężenia w surowicy parametrów lipidowych: cholesterolu całkowitego, cholesterolu frakcji LDL, cholesterolu frakcji HDL i triglicerydów oraz wartości skurczowego i rozkurczowego ciśnienia tętniczego w badanej grupie chorych. Wyniki są podane jako średnia ± odchylenie standardowe

**Table II.** Serum concentrations of lipid parameters: total cholesterol, LDL cholesterol, HDL cholesterol and triglycerides, and values of systolic and diastolic blood pressure in the study group. Results are given as mean ± standard deviation

Grupa chorych z nadciśnieniem tętniczym i chorobą niedokrwienną serca (n = 72)	
Cholesterol całkowity [mg/dl]	197,93 ± 48,39
Cholesterol frakcji LDL [mg/dl]	123,14 ± 40,31
Cholesterol frakcji HDL [mg/dl]	44,86 ± 9,26
Triglicerydy [mg/dl]	153,80 ± 83,47
Skurczowe/rozkurczowe ciśnienie tętnicze [mm Hg]	142,35/91,34 ± 18,72/6,21

n — liczba badanych osób

czynia o ponad 50% w przynajmniej jednej tętnicy wieńcowej. Do badanej grupy zakwalifikowano chorych, u których bezpośrednio po koronarografii nie wykonywano zabiegu angioplastyki wieńcowej. Badani kwalifikowani byli do leczenia zachowawczego, zabiegu angioplastyki wieńcowej w terminie późniejszym lub do zabiegu kardiologicznego w trybie planowym. Taki dobór grupy badanej pozwolił wyeliminować osoby, które podczas zabiegu angioplastyki otrzymałyby znacznie większe ilości kontrastu w porównaniu z samym badaniem diagnostycznym. Ocenę stopnia zwężenia naczynia przeprowadzono przy użyciu cyfrowej analizy obrazu (QCA, *quantitative coronary angiography*), wy-

**Tabela III.** Stężenia we krwi kreatyniny oraz wskaźników funkcji śródbłonka: endoteliny-1 i tlenku azotu w badanej grupie chorych. Wyniki są podane jako średnia  $\pm$  odchylenie standardowe**Table III.** Blood concentrations of creatinine and endothelial markers: endothelin-1 and nitric oxide in the study group. Results are given as mean  $\pm$  standard deviation

	24 godziny przed badaniem	1. godzina po badaniu	6. godzina po badaniu	Wartość p
Kreatynina [mg%]	1,04 $\pm$ 0,32	1,08 $\pm$ 0,41	1,15 $\pm$ 0,38	ns
Endotelina-1 [fmol/ml]	0,89 $\pm$ 0,78	0,79 $\pm$ 0,67	0,79 $\pm$ 0,69	ns
Tlenek azotu [ $\mu$ mol/ml]	42,21 $\pm$ 34,69	29,51 $\pm$ 11,51	30,08 $\pm$ 14,44	I vs. II: p < 0,01 I vs. III: p < 0,01

n — liczba badanych osób; p — istotność statystyczna; ns — nieistotny statystycznie

korzystując oprogramowanie firmy General Electric (Stany Zjednoczone).

Wszyscy badani byli leczeni simwastatyną w dawce 20 mg lub 40 mg, kwasem acetylosalicylowym 75–100 mg oraz otrzymywali inhibitor konwertazy angiotensyny (inhibitor ACE). Dodatkowo niektórzy chorzy otrzymywali  $\beta$ -bloker, a także w razie występowania stenokardii przyjmowali doraźnie krótko działający nitrat.

U wszystkich chorych oznaczano 3-krotnie stężenie kreatyniny, tlenku azotu i endoteliny-1 we krwi. Pierwsze oznaczenia wykonywano 24 godziny przed badaniem, drugie — godzinę po badaniu, a trzecie — 6 godzin po koronarografii. Stężenie tlenku azotu w surowicy oznaczano testem kolorymetrycznym — Nitrite/Nitrate (NO<sub>2</sub>/NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) firmy R&D Systems (Minneapolis, Stany Zjednoczone). Ponieważ NO jest utleniany do NO<sub>2</sub><sup>-</sup> i NO<sub>3</sub><sup>-</sup>, stężenie NO oznaczano metodą pośrednią przez pomiar stężenia tych anionów w próbach. Stężenie endoteliny-1 w osoczu określano testem immunoenzymatycznym firmy BIOMEDICA (Wiedeń, Austria).

Koronarografia była wykonywana z wykorzystaniem angiografu Advantx (General Electric, Stany Zjednoczone) klasyczną metodą Judkinsa z nakłucia prawej tętnicy udowej (techniką Seldingera) z wykorzystaniem koszulki hemostatycznej o średnicy 5–6 F. W trakcie zabiegu stosowano kontrast niejonowy Ultravist (firmy Schering). Na 30 minut przed badaniem wykonywano premedykację, podając domięśniowo 10 mg diazepam. Miejsce nakłucia znieczulane było roztworem Xylokainy. W celu zobrazowania naczyń wieńcowych wykonywano selektywne wstrzyknięcia w liczbie 5–7. W sumie ilość podanego kontrastu mieściła się w granicach 40–75 ml na osobę.

Wszyscy chorzy zarówno przed, jak i po badaniu byli nawadniani dożylnie roztworem 0,9% NaCl (500 ml). Dzień przed, w dniu badania i dzień po badaniu pacjenci otrzymywali doustnie acetylocysteinę w dawce 600 mg 2 razy dziennie.

Analizę statystyczną przeprowadzono za pomocą programu komputerowego STATISTICA 6.0 (Stat-

-Soft, Polska). Ze względu na niespełnienie założenia normalności rozkładu zmiennych analizę przeprowadzono, posługując się nieparametrycznym testem ANOVA Friedmana. Różnice istotne statystycznie pomiędzy badanymi średnimi oznaczono testem *post-hoc* Newmana-Keulsa. Badane parametry przedstawiono w postaci średnich ( $\bar{x}$ ) i ich odchyłeń standardowych (SD). Za istotne statystycznie przyjmowano wartości dla p < 0,05.

## Wyniki

U żadnego z pacjentów po badaniu nie wystąpiła nefropatia kontrastowa. W badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i stabilną chorobą niedokrwienną serca stężenia kreatyniny we krwi zarówno przed badaniem, jak i mierzone po godzinie i po 6 godzinach od koronarografii nie różniły się istotnie statystycznie (tab. III).

Porównując stężenia endoteliny-1 w osoczu zarówno przed badaniem, jak i po badaniu, również nie stwierdzono różnic pomiędzy poszczególnymi oznaczeniami (tab. III). Natomiast, analizując stężenia tlenku azotu w surowicy, wykazano, że godzinę i 6 godzin po koronarografii były one znacznie niższe niż 24 godziny przed badaniem (p < 0,01) (tab. III).

## Dyskusja

Częstość występowania nefropatii kontrastowej jest zmienna w zależności od wielkości parametrów wykorzystanych do jej określenia oraz badanej populacji chorych. Jak do tej pory nie uzyskano konsensusu co do uniwersalnego sposobu zapobiegania nefropatii kontrastowej, za wyjątkiem nawadniania chorego [2, 3]. Występowanie nefropatii kontrastowej osiągało 1,3% w grupie starszych chorych z jednym czynnikiem ryzyka, ale w przypadku występowania

trzech i więcej czynników ryzyka nefropatii kontrastowa występowała u ponad 60% chorych [4]. W badaniu CADILLAC wykazano, że częstość występowania nefropatii kontrastowej wynosiła od 5% u chorych z łagodną niewydolnością nerek do ponad 50% w grupie chorych z ciężką dysfunkcją nerek współistniejącą z cukrzycą [5].

Patomechanizm rozwoju nefropatii kontrastowej nie jest do końca poznany. Wśród czynników wpływających na powstanie CIN zalicza się wystąpienie istotnego i przedłużonego efektu zwężającego naczynia tętnicze okolicy kory i rdzenia nerki [6]. Uważa się, że w rozwoju nefropatii kontrastowej decydujące znaczenie mogą mieć czynniki zwężające naczynia krwionośne, takie jak endotelina-1, a także mechanizmy odpowiedzialne za lokalne osłabienie naczyniorozszerzającego działania prostaglandyn i tlenku azotu. Myers i wsp. wykazali, że miejscowe zmiany regulacji syntezy tlenku azotu w obrębie kory i rdzenia nerki przyczyniają się do upośledzenia przepływu krwi w mikrokrążeniu w przypadku zastosowania środków kontrastowych [7]. Zachowanie odpowiedniej syntezy tlenku azotu zarówno w korze, jak i w rdzeniu nerki może zapobiec zwężeniu naczyń pod wpływem działania środków kontrastowych oraz może zmniejszyć stopień uszkodzenia funkcji nerek po procedurach diagnostycznych i terapeutycznych wykonywanych na naczyniach. Wysokoosmolarnie środki kontrastowe zmniejszają zdolność autoregulacyjną nerki nie tylko przez zaburzenie produkcji tlenku azotu, ale także poprzez bezpośrednie toksyczne działanie na cewki nerkowe, co jest efektem niekorzystnego wpływu wolnych rodników tlenowych, zwiększonego zużycia tlenu oraz podwyższonego ciśnienia wewnątrzcewkowego. Wszystkie te czynniki prowadzić mogą do niedokrwienia rdzenia nerki [8–10]. Patomechanizm nefropatii kontrastowej może być związany także ze wzrostem stężenia wolnych rodników tlenowych i/lub spadkiem aktywności enzymów antyoksydacyjnych pod wpływem działania środków kontrastowych [11]. Według innych doniesień nefropatia kontrastowa może być następstwem bezpośredniego toksycznego działania środków kontrastowych na cewki nerkowe [12].

W badanej grupie chorych nie wystąpiły przypadki nefropatii kontrastowej. Przynajmniej byli to chorzy z wyjściowym niskim stężeniem kreatyniny w surowicy. Nefropatia kontrastowa rzadko występuje u osób z prawidłową wyjściową funkcją nerek. W takich przypadkach stwierdza się ją u 0 do 10% poddanych badaniu [13]. W innych badaniach zaobserwowano, że wcześniej występująca niewydolność nerek jest bardzo dobrym predyktorem jej wystąpie-

nia [14, 15]. Drugą kwestią jest fakt, że chorzy poddani badaniu nie znajdowali się w grupie największego ryzyka wystąpienia nefropatii kontrastowej. Do pozostałych czynników ryzyka nefropatii kontrastowej zalicza się: cukrzycę wielokrotne podanie kontrastu w przeciągu 72 godzin, podawanie dotętnicze kontrastu, dużą objętość kontrastu, rodzaj kontrastu (kontrasty wysokoosmolarnie, jonowe), odwodnienie chorego, obecność innych nefrotoksyn oraz choroby współistniejące, takie jak szpiczak mnogi [13]. Osoby poddane badaniu nie miały wyżej przedstawionych czynników ryzyka, a zastosowany kontrast był preparatem niejonowym (monomer niejonowy). Uważa się, że najbardziej toksycznie działają na nerki kontrasty będące monomerami jonowymi o wysokiej osmolarności, mniej toksyczne są dimery jonowe (brak preparatu zarejestrowanego w Polsce). Jeszcze mniej toksyczne są monomery niejonowe posiadające niską osmolalność, a najkorzystniejsze są dimery niejonowe, których osmolalność równa jest osmolalności krwi [16].

W badanej grupie chorych z nadciśnieniem tętniczym i stabilną chorobą niedokrwienną serca stężenie endoteliny-1 nie różniło się istotnie statystycznie zarówno przed, jak i po badaniu angiograficznym. Być może mechanizmy kompensacyjne — ochronne w stosunku do nerek — spowodowały, że stężenia endoteliny-1 po badaniu angiograficznym nie zwiększały się. Jednocześnie, analizując stężenia tlenku azotu w surowicy, oznaczonego w sposób pośredni przez określenie stężeń azotynów/azotanów, wykazano, że były one znamienne niższe w 1. i 6. godzinie po badaniu kontrastowym w porównaniu z oznaczeniem wyjściowym. Podanie środka kontrastowego mogło przyczynić się, do zmniejszonej syntezy, zwiększonej biodegradacji i/lub zmniejszonej biodostępności tlenku azotu u badanych osób. Są to zmiany istotne, choć u chorych w badaniach biochemicznych nie zanotowano wystąpienia nefropatii kontrastowej. Fakt ten może przemawiać za tym, że wcześnie zmiany funkcji śródbłonna pod wpływem środków kontrastowych, charakteryzujące się w tym przypadku zmniejszonym stężeniem tlenku azotu, mogą poprzedzać rozwój jawnej klinicznie nefropatii kontrastowej.

Rola tlenku azotu polegająca głównie na rozszerzaniu naczyń jest bezdyskusyjna. Ponadto tlenek azotu hamuje adhezję, aktywację i agregację płytek oraz powstrzymuje rozrost mięśni gładkich naczyń. Zmniejsza produkcję przez śródbłonek czynnika aktywującego płytki (PAF, *platelet activating factor*). Tlenek azotu wykazuje ochronny wpływ w odniesieniu do ściany naczyniowej, przede wszystkim przez zapobieganie utlenianiu lipidów i obniżanie aktyw-

ności wolnych rodników tlenowych [17]. Ponadto tlenek azotu, na zasadzie ujemnego sprzężenia zwrotnego, hamuje syntezę endoteliny-1.

U wszystkich chorych przed koronarografią zastosowano dożylnie nawodnienie roztworem soli fizjologicznej, podawano także doustnie przez 3 dni acetylocysteinę. Badania prowadzone przez innych autorów wykazują, że ma to istotny wpływ na ograniczenie wzrostu kreatyniny oraz zredukowanie ryzyka wystąpienia nefropatii kontrastowej w wyniku zapewnienia lepszego przepływu krwi przez nerki oraz zmniejszenie stresu oksydacyjnego, nawet u chorych z grupy wysokiego ryzyka [18–20]. Obecnie sugeruje się stosowanie nawet większych dawek acetylocysteiny niż użyte w badaniu, lecz przeważnie dotyczy to chorych wysokiego ryzyka. Nie można wykluczyć, że właśnie takie postępowanie, obok doboru chorych niskiego ryzyka, było przyczyną niewystąpienia nefropatii kontrastowej w omawianej grupie. Być może zastosowanie prewencji nefropatii kontrastowej, pomimo pogorszenia funkcji śródbrłnka, spowodowanego podaniem środka kontrastowego (co objawiało się obniżeniem stężenia tlenu azotu), zapobiegło wystąpieniu nefropatii kontrastowej. Wymagałoby to jednak przeprowadzenia badań porównawczych.

## Wnioski

Przeprowadzone badania wskazują, że użycie środków kontrastowych stosowanych podczas koronarografii może zmniejszać stężenia azotynów/azotanów, powodując zaburzenie funkcji śródbrłnka.

Zastosowanie zarówno przed, jak i po koronarografii dożylnego nawadniania roztworem soli fizjologicznej oraz doustnego podawania acetylocysteiny, pomimo stwierdzonego obniżenia stężenia azotynów/azotanów, może być skuteczne w zapobieganiu nefropatii kontrastowej.

## Streszczenie

**Wstęp** Patomechanizmy powodujące pojawienie się nefropatii kontrastowej (CIN) nie są do końca poznane. Prawdopodobnie znaczenie ma upośledzenie funkcji śródbrłnka występujące w nadciśnieniu tętniczym. Celem pracy była ocena wpływu środka kontrastowego stosowanego podczas koronarografii na stężenia kreatyniny i dwóch wybranych parametrów funkcji śródbrłnka, takich jak stężenie tlenu azotu (NO) — oznaczonego metodą pośrednią przez po-

miar azotynów/azotanów ( $\text{NO}_2^-/\text{NO}_3^-$ ) — oraz endoteliny-1 (ET-1) we krwi u chorych z nadciśnieniem tętniczym poddanych postępowaniu zmniejszającemu ryzyko nefropatii kontrastowej.

**Materiał i metody** Badanie przeprowadzono u 72 osób (58 mężczyzn i 14 kobiet; średnia wieku:  $57,4 \pm 10,7$  roku) chorujących na nadciśnienie tętnicze. Wszystkie osoby ze względu na stwierdzoną chorobę wieńcową poddane były koronarografii z użyciem niejonowego środka kontrastowego. Stosowano u nich prewencję CIN, polegającą na nawadnianiu dożylnie roztworem 0,9% NaCl oraz podawaniu doustnie acetylocysteiny zarówno przed, jak i po badaniu angiograficznym. Oceniano stężenia kreatyniny we krwi przed i w wczesnym okresie po koronarografii. Funkcję śródbrłnka określano, badając krew pod kątem stężenia endoteliny-1 i pośrednio tlenu azotu poprzez oznaczenie stężeń azotynów/azotanów przed badaniem po 1 i 6 godzinach od badania.

**Wyniki** Stężenia kreatyniny oraz endoteliny-1 we krwi zarówno przed, jak i po koronarografii nie różniły się istotnie statystycznie. Natomiast analizując stężenia tlenu azotu w surowicy, wykazano, że godzinę i 6 godzin po koronarografii były one znacznie niższe niż przed badaniem ( $p < 0,01$ ).

**Wnioski** Przeprowadzone badania wskazują, że użycie środków kontrastowych stosowanych podczas koronarografii może zmniejszać stężenia azotynów/azotanów, powodując zaburzenie funkcji śródbrłnka. Zastosowanie zarówno przed, jak i po koronarografii dożylnego nawadniania roztworem soli fizjologicznej oraz doustnego podawania acetylocysteiny, pomimo stwierdzonego obniżenia stężenia azotynów/azotanów, może być skuteczne w zapobieganiu nefropatii kontrastowej.

**słowa kluczowe:** nefropatia kontrastowa, azotyny/azotany, endotelina-1, nadciśnienie tętnicze, jodowe środki kontrastowe

*Nadciśnienie Tętnicze 2007, tom 11, nr 5, strony 406–411.*

## Piśmiennictwo

1. Rudnick M. Contrast-induced nephropathy. Pathophysiology and strategies for prevention. *J. Invasive Cardiol.* 2004; (supl.): 7–11.
2. Rich M.W., Crecelius C.A. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch. Intern. Med.* 1990; 150: 1237–1242.
3. Davidson C.J., Hlatky M., Morris K.G. i wsp. Cardiovascular and renal toxicity of a nonionic radiographic contrast agent after cardiac catheterization. A prospective trial. *Ann. Intern. Med.* 1989; 110: 119–124.
4. Heyman S.N., Rosen S., Brezis M. Radiocontrast nephropathy: a paradigm for the synergism between toxic and hypoxic insults in the kidney. *Ex. Nephrol.* 1994; 2: 153–157.

5. Rudnick M.R., Goldfarb S., Wexler L. i wsp. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int.* 1995; 47: 254–261.
6. Tumlin J., Stacul F., Adam A. i wsp. CIN Consensus Working Panel. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Am. J. Cardiol.* 2006; 18: 14–20.
7. Myers S.I., Wang L., Liu F. i wsp. Iodinated contrast induced renal vasoconstriction is due in part to the downregulation of renal cortical and medullary nitric oxide synthesis. *J. Vasc. Surg.* 2006; 44: 383–391.
8. Weisberg L.S., Kurnik P.B., Kurnik B.R. Radiocontrast-induced nephropathy in humans: role of renal vasoconstriction. *Kidney Int.* 1992; 41: 1408–1415.
9. Prasad P.V., Priatna A., Spokes K., Epstein F.H. Changes in intra-renal oxygenation as evaluated by BOLD MRI in a rat kidney model for radiocontrast nephropathy. *J. Magn. Reson. Imaging* 2000; 13: 744–747.
10. Heinrich M.C., Kuhlmann M.K., Grgic A. i wsp. 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.
11. Baliga R., Ueda N., Walker P.D. i wsp. Oxidant mechanisms in toxic acute renal failure. *Am. J. Kidney Dis.* 1997; 29: 465–477.
12. Katzberg R.W. Contrast Medium–induced Nephrotoxicity: Which Pathway? *Radiology* 2005; 235: 752–755.
13. Morcos S.K.: Contrast media-induced nephrotoxicity — questions and answers. *Br. J. Radiol.* 1998; 71, 844: 357–365.
14. Daray G. Nephrotoxicity of contrast media. *Nephrol. Dial. Transplant.* 1999; 14: 2602–2606.
15. McCullough P.A., Sandberg K.R. Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2003; 4 (supl. 5): 3–9.
16. Kubica J., Gil R., Pieniżek P. Wytyczne dotyczące koronarografii. *Kardiol. Pol.* 2005; 63 (supl. III): 491–500.
17. Bakris G.L., Lass N., Gaber A.O. i wsp. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: a role for oxygen free radicals. *Am. J. Physiol.* 1990; 258: 115–120.
18. Tepel M., van der Get M., Schwarzfeld C. i wsp. Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N. Engl. J. Med.* 2000; 343: 180–184.
19. Marzeni G., Assanelli E., Marana I. i wsp. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N. Engl. J. Med.* 2006; 354: 2773–2782.
20. Sochman J., Krizova B. Prevention of contrast agent-induced renal impairment in patients with chronic renal insufficiency and heart disease by high-dose intravenous N-acetylcysteine: a pilot-ministry study. *Kardiol. Pol.* 2006; 64: 559–564.