

PARANDALIMI I NEFROPATISË SË INDUKTUAR NGA SUBSTANCA E KONTRASTIT NË KARDIOLOGJINË INTERVENCIONALE: ROLI I HIDRATIMIT DHE I ACETIL CISTEINËS²

MD.Taulant Gishto¹

gishtotaulant@yahoo.com

Prof.Dr. Naltin Shuka²

naltinshuka@yahoo.com

^{1,2}Shërbimi i Kardiologjisë, Qendra Spitalore Universitare “Nënë Tereza”,
Tiranë

Abstrakt:

Qëllimi: Të studiojë rolin e Hidratimit dhe Acetil Cisteinës në parandalimin e Nefropatisë së Induktuar nga Kontrasti (NIK) në pacientët që i nënshtrohen procedurave intervencionuese koronare.

Trualli: NIK është një komplikim serioz dhe potencialisht i parandalueshëm i ndërhyrjeve koronare perkutane, që shoqërohet me rezultate jo të favorshme. Identifikimi i pacientëve me risk për NIK, bazuar në faktorët e riskut dhe aplikimi i masave parandaluese efikase bëhet gjithnjë më i domosdoshëm duke qenë se numri dhe kompleksiteti i procedurave intervenuese po bëhet gjithnjë e më i lartë.

Metodologjia: Studimi është pjesë e studimit kryesor që është prospektiv, me 1231 pacientë, që realizuan koronarografi dhe/ose PCI në Qendrën e Kateterizimit të Zembrës në QSUT, gjatë periudhës 2010-2014. Funkzioni renal u vlerësua nëpërmjet Kreatininemisë Serike (KrS) para procedurës dhe 48/72 orë pas procedurës, duke shërbyer në vlerësimin e incidencës së NIK. U studiuu roli i Hidratimit me solucion fiziologjik 0.9% dhe i Acetil Cisteines (ACC), në parandalimin e NIK, kur aplikohet në pacientët me faktorë risku për NIK: Lezioni renal preekzistent (LRP bazuar në eGFR<60ml/min), Moshë≥65vjeç, Insuficienca Kardiake (IK), Diabeti mellitus (DM), Anemia (Hb, 12g/dl).

Rezultatet: Nga totali i 1231 pacientëve, kriteret e përfshirjes i plotësonin 804 pacientë. Incidenca e NIK rezultoi 14.4%, me një vlerë sinjifikativisht më të madhe në grupin e pacientëve me faktorë risku për (15.3%), krahasuar me ata pa faktorë risku

² Pjesë e studimit: Nefropatia e induktuar nga substanca e kontrastit në kardiologjinë intervencionale; identifikimi i pacientëve me risk të lartë dhe parandalimi i saj

(9.1%); $p=0.05$. Hidratimi i.v me solucion fiziologjik 0.9%, ishte efikas në parandalimin e NIK, ndërsa dhenia ACC nuk rezultoi sinjifikante.

Përfundime: Hidratimi i.v. , e provuar edhe në sudimin tonë, përbën një metodë sa të thjeshtë dhe efikase në parandalimin e NIK; gjithsesi përzgjedhja e pacientëve për tu hidratuar si edhe mënyra e hidratimit ngelet ende një sfidë e hapur. Dhënia e ACC në parandalimin e NIK nuk ka një bazë solide të provuar, pavarësisht prerogativave teorike dhe kosto-efikasitetit në favor të saj.

Fjalë kyçe: Nefropatia e Induktuar nga Kontrasti, faktorët e riskut për NIK, Lezioni renal preekszistent, hidratimi, acetil cisteina, incidenca e NIK, NIK me risk të lartë

I. HYRJJE

Kardiologjia intervencionuese ka në bazën e saj përdorimin e substancës së kontrastit të joduar, që përbën një faktor risku për dëmtim akut renal, të induktuar nga kjo substancë (1,2,3). Nefropatia e induktuar nga substanca e kontrastit (NIK) është një komplikacion i shpeshtë i ndërhyrjeve koronare perkutane dhe shoqërohet me morbiditet dhe mortalitet të rritur (1). NIK përshkruhet si shkaku i tretë më i zakonshëm i insuficiencës renale akute (IRA) në pacientët e hospitalizuar (1,2). NIK përbën një faktor risku të rëndësishëm për vdekshmërinë afatgjatë, sëmundje renale terminale, hospitalizime për ngjarje kardiovaskulare dhe renale pas angiografisë koronare (2, 3).

NIK përfaqëson një përkeqësim akut të funksionit renal në 48-72 orë pas procedurës me kontrast të joduar, e përkufizuar gjerësisht si rritje e Kreatininës Serike (KrS) në vlerë absolute me 0.5 mg/dL ose në vlerë relative me 25 %, në 48-72 orë pas procedurës, krahasuar me vlerën para procedurës (4, 5, 6, 7, 8). Që nefropatia të konsiderohet e induktuar nga kontrasti ajo duhet që të jetë akute dhe zakonisht me shfaqje 2-3 ditë pas administrimit të kontrastit (ndonëse përshkruhen edhe raste në ditën e 7-të) si edhe të mos jetë e lidhur me shkaqe të tjera (7,8,9).

NIK është një proces tranzitor, dhe funksioni renal rikthehet në normalitet 7-14 ditë pas administrimit të kontrastit. Më pak se 1/3 e pacientëve zhvillojnë një shkallë prekjeje renale reziduale. Dializa është e nevojshme vetëm në një përqindje shumë të vogël, rreth 1%, kryesisht tek ata me prekje renale preekzistente ku shkon deri 3% si edhe tek ata me infarkt miokardi me Insuficiencë Kardiake -po 3%. Megjithatë, te pacientët me Diabet dhe Insuficiencë renale severe, shkalla e dializës përshkruhet deri në 12% (10). Midis pacientëve që kanë nevojë për dializë pas procedurës me kontrast, rreth 18% përfundojnë në dializë permanente. Pacientët që kanë nevojë për dializë kanë një shkallë mortaliteti më të lartë që arrin deri në 35%,(10) duke nënvizuar dhe më fuqishëm rëndësinë që ka njohja e këtij çrregullimi, parandalimi dhe mjekimi i tij.

Faktorët e riskut për NIK

Diskutohen edhe faktorë të tjerë risku dhe në total mund të flitet për ndarje të tyre në faktorë të lidhur me pacientin, me procedurën dhe faktorë të lidhur me kontrastin(11).

Faktorët e riskut të lidhur me pacientin (11):

Mosha, SRK, DM, HTA, Sindromi metabolik, Anemia, Mieloma Multiple, Hipoalbuminemia, Transplanti renal, Hipovolemia dhe ulja efektive e volumit qarkullues, IK, Hipotensioni, IABP(Ballonit intra-aortik).

Faktorë të lidhur me procedurën (11):

Urgjenca përkundrejt elektives ka më tepër risk; arterial përkundrejt venoz ka me teper risk, terapeutik përkundrejt diagnostik ka më tepër risk.

Faktorë të lidhur me kontrastin (11): lloji i kontrastit, volumi, distanca në kohë e dhënies së përsëritur. Megjithëse të dhënat nuk kanë një emërues të përbashkët, ato sugjerojnë se substancat e kontrastit Izoosmolare –(Iodixanoli) mund të shoqërohet me rritje më të vogël të KrS dhe shkallë më të vogël të NIK kur krahasohet me substancat e kontrastit me osmolaritet të ulur, ose të lartë, veçanërisht në pacientët me SRK dhe në ata me SRK me DM. Substancat e preferuara janë ato izoosmolare, por edhe ato me osmolaritet të ulur konsiderohen të sigurta.

Sasitë më të mëdha të kontrastit me një raport volum kontrasti/eGFR>3.7 konsiderohen me risk të lartë për NIK, kurse administrimi brenda 72 orësh gjithashtu përmban risk për NIK(11, 12)

Faktori më i rëndësishëm konsiderohet Sëmundja Renale Kronike (SRK) preekzistent (1, 7,8,11,12). Pacientët me SRK dhe me DM përshkruhen të kenë një risk 4 herë më të lartë për NIK krahasuar me pacientët pa DM ose SRK preekzistente(11).

Incidenca dhe rëndësia e NIK

Incidenca e përshkruar në literaturë varion nga 3.1-31%. Në pacientët pa faktorë risku, incidenca mund të jetë edhe 2%. Por ajo rritet së tepërmi në varësi të faktorëve të riskut. Incidenca varet edhe nga procedura e realizuar, duke qenë rreth **14.5%** në totalin e pacientëve që realizojnë ndërhyrje koronare perkutane (4, 8). Përshkruhet që incidenca e NIK është ulur në dekadat e fundit nga 15% në 7% të pacientëve, si incidencë e pëgjithshme (13). Kjo ka ardhur si pasojë e përkujdesit më të madh për problemin, marrja e masave më të mira parandaluese, përmirësimi i substancave të kontrastit të përdorura me më pak toksicitet renal. Pavarësisht kësaj, ende vazhdojnë të shfaqen shumë raste me NIK duke qenë se edhe numri i procedurave që kërkojnë kontrast vijon të rritet.(13) *Nash dhe bashk.* raportojnë së NIK përbën shkakun e tretë më të zakonshëm të Insuficiencës renale të përfutur në spital (pas uljes së perfuzionit renal dhe nefrotoxicitetit medikamentoz) dhe është përgjegjës për 11% të këtyre rasteve (2). Është pranuar që në pacientët që zhvillojnë NIK (4;14-17, 19,20, 21) **risku i vdekjes** është më i rritur. Në një studim retrospektiv me mbi 16000 pacientë të nënshtruar procedurave që kërkojnë kontrast të joduar, një total prej 183 subjekte zhvillojnë NIK (përkufizuar si rritje me 25% në KrS) (18). Risku për vdekje gjatë hospitalizimit ishte

34% në subjektet të cilët zhvillojnë NIK krahasuar me 7% në subjektet e kontrollit që kishin marrë kontrast por nuk kishin zhvilluar NIK. Edhe pas azhustimit për sëmundjet bashkëshoqëruese, pacientët me NIK kishin një risk për vdekje 5 fish më të rritur (18).

Një tjetër studim konfirmoi vdekshmërinë e lartë në pacientët të cilët zhvillojnë NIK, veçanërisht në 35.7% të pacientëve që kërkuan dializë(20).Një tjetër meta-analizë e *James dhe bashkp.*(2013)që analizoi 39 studime observacionale (nga 1950-2011, 139603 pacientë) tregoi se NIK shoqërohej me rritje të riskut për vdekshmëri, ngjarje kardiovaskulare dhe insuficiencë renale dhe kohëzgjatjes së hospitalizimeve (22). *Por kjo metanalize sugjeron se lidhja midis vdekshmërisë dhe NIK është e konfunduar fuqishëm nga karakteristikat bazale të pacientëve. Gjithsesi, është e rëndësishme të njihet se ende nuk është mirë e stabilizuar lidhja shkaktare direkte midis NIK dhe vdekshmërisë. Shfaqja e NIK është e mundshme në prezencën e dëmtimeve kardiake severe, të cilat në vetvete paraqesin një prognozë më të keqe* (22).

Impakti i NIK mbi ecurinë dhe rezultatet klinike.

Përveç rritjes së riskut për vdekje, NIK është i shoqëruar edhe me rezultate negative duke përfshirë ngjarje kardiovaskulare të vona pas PCI. Në një rregjistër me 5967 pacientë, zhvillimi i NIK ishte i shoqëruar me rritje të incidencës për Infarkt Miokardi (IM) dhe revaskularizim të enës target në 1 vit(21). Një tjetër studim i gjerë për PCI, dokumentoi lidhjen midis NIK, rritjes postprocedurale të CK-MB dhe risk i vonë për ngjarje kardiovaskulare (23). Në një grup prej 5397 pacientësh, rritja postprocedurë e KrS ishte parakallëzues më i fuqishëm i vdekshmërisë së vonë sesa CK-MB. Rritja e KrS ishte e shoqëruar me shkallë vdekshmërie ose IM 16%, duke arritur në 26.3 % nëse niveli i CK-MB ishte gjithashtu i rritur pas procedurës (23).Shumë nga ngjarjet intraspitalore si CABG, hemorragjitë që kërkojnë transfuzione, komplikimet vaskulare ishin të observuara në pacientët të cilët zhvillojnë NIK, si në ata me prekje renale preekzistente edhe në ata me funksion renal paraprak të ruajtur. Në 1 vit shkalla kumulative e ngjarjeve kardiake madhore negative ishte sinjifikativisht më e larta në pacientët të cilët kishin zhvilluar NIK (p= 0.0001 për pacientët me ose pa SRK) (24). *Megjithatë, të tjerë studiues nuk kanë observuar ndryshime në shkallën e IM dhe revaskularizimit të lezionit target në pacientët me NIK* (20).

Impakti ekonomik

Një analizë recente ekonomike të kostos direkte të shoqëruar me NIK tregoi se kostoja mesatare e shtuar ishte 10,345 dollarë për qëndrimin spitalor dhe 11,812 dollarë në 1 vit (26). Shkaktari kryesor i rritjes së kostos për NIK ishte kostoja për qëndrimin spitalor më të zgjatur (25).

Risku i NIK që kërkon dializë

Megjithëse shumica e rasteve të NIK reflektojnë një përkeqësim të lehtë tranzitor të funksionit renal , dializa është e nevojshme në një përqindje të vogël pacientësh. Nevoja për dializë pas NIK ndryshon duke u bazuar në riskun fillestar të

pacientit, në kohën e dhënies së kontrastit, por zakonisht është më e vogël se 1% (4, 27,28); megjithatë është në mënyrë të konsiderueshme më e lartë në disa studime më të vjetra me substancë kontrasti me peshë molekulare të madhe (SKPMM)(29,30). Në studimet më bashkëkohore, NIK që kërkon dializë zhvillohet në maksimum 4% të pacientëve me funksion renal të kompromentuar paraprakisht dhe në 3% të pacientëve që i nënshtrohen PCI për sindrom koronar akut (25). Megjithëse NIK që kërkon dializë është relativisht e rrallë, impakti mbi prognozën e pacientëve është i konsiderueshëm, me një shkallë vdekshmërie intraspitalore dhe në një vit të lartë (4,20).

Parandalimi dhe menaxhimi i NIK

Duke patur parasysh impaktin klinik, prognostik, ekonomik të NIK , siç përmendëm më sipër ; është absolutisht e nevojshme parandalimi i NIK dhe trajtimi sa më korrekt i saj.

Antioksidantët dhe Hidratimi(31) : Përderisa është e provuar që substancat reaktive të oksigjenit luajnë një rol të madh në dëmtimin renal të shkaktuar nga substancat e kontrastit atëherë është e llogjikshme përdorimi i antioksidantëve në parandalimin e NIK. Dhënia e Acetil-cisteinës, si antioksidues, ngelet ende e debatueshme, dhe do të përbëjë bashkë me hidratimin i.v. një element të studimit dhe diskutimit tonë, mbi profilaksinë e NIK. Parimet kryesore të parandalimit të NIK gjenden mirë të preçizuara në Udhërrëfyesin e ESC/EACT mbi Revaskularizmin miokardial 2014 (51)

Hidratimi përbën thelbin e terapive parandalues për NIK, shoqëruar me ulje të sasisë së substancës së kontrastit, përdorimin e kontrastit Izo- ose me osomolaritet të ulët, përdorimi në kohë të shkurtër i dozave të larta të statinave.

Janë studiuar shumë substanca dhe diskutohen strategji të ndryshme me qëllim parandalimin dhe menaxhimin e NIK:

Monitorimi i funksionit renal (31);

Funksionin renal duhet të monitorohet në çdo pacient përpara çdo procedure radiografike që kërkon përdorim të substancës së kontrastit të joduar. Në pacientët me risk të lartë, KrS duhet të kontrollohet përpara dhe pas përdorimit të kontrastit, një herë në ditë për 5 ditët pas procedurës me kontrast.

Ndërprerja e medikamenteve nefrotoksike (32, 33).

Medikamentet nefrotoksike duhet të ndërpriten, saherëqë është e mundur, përpara procedurës me kontrast. Bëhet fjalë për aminoglikozidet, vankomicina, amfotericina B, cisplatina, AIJS. Në rast se aminoglikozidët nuk mund të ndërpriten, dozimi i tyre duhet të ulet, dhe të përdoren eventualisht në një dozë ditore, me monitorimin e nivelit të aminoglikozideve në gjak. Për amfotericinën B, rekomandohet përdorimi i infuzioneve me solucione saline. Metformina stimulon prodhimin intestinal të acidit laktik dhe mund të ndodhë një dëmtim i mundshëm kur shfaqet insuficiencë renale. Metformina eliminohet me rrugë renale në 90% të sasisë. Kështu që I. Renale

me eGFR<70ml/min, do të çonte në akumulimin e saj në inde dhe acidozë laktike, që mund të jetë fatale. Kështu që medikamenti është mirë të ndërpritet së paku 12 orë përpara procedurës me kontrast dhe të rifillohet pas një minimum 36 orë më pas procedurës, ose më gjatë nëse KrS nuk është rikthyer në vlerën bazale.

Gjithashtu nënvizojmë opinionet kontroverse mbi rolin e ACEI dhe ARB si faktorë rrisht të mundshëm për NIK. Bazuar në Guideline-t KDIGO për Acute Kidney Injury Work Group, nuk ka evidencë të mjaftueshme që të rekomandojnë ndërprerjen e këtyre medikamenteve përpara administrimit të kontrastit.

Përzgjedhja e agjentit të kontrastit

Është shumë e rëndësishme të përzgjedhësh agjentin e kontrastit më pak nefrotoksik. Substancat me peshë molekulare të vogël (p.sh. Iohexol) janë më pak nefrotoksike. Gjithashtu substancat e kontrastit izoosmolare (p.sh. Iodixanol) duken të jenë më pak nefrotoksike sesa ato me peshë molekulare të vogël. Por sipas studjuesve Iodoxanoli dhe Iopamidoli janë agjentët e kontrastit të përzgjedhur për të ulur riskun e NIK (31, 34).

Dozimi i substancës së kontrastit

Si rregull duhet sa më pak substancë kontrasti. Për këtë procedurë, janë sugjeruar disa formula për të përllogaritur dozën që është më pak nefrotoksike.

1- Formula Cigarroa: 5 ml kontrast për kgp/KrS(mg/dl), me maksimumin e dozës së pranueshme në 300 ml për procedurë diagnostike koronarografike(35).

2- Formula Laskey: raporti i volum- kontrastit me Klirensin e Kreatininës, me një pikë cut-off të raportit tek 3.7 për PCI; një raport>3.7 duhet të jetë i shoqëruar me rënie të Klirensit të Kreatininës. Recent Gurm dhe bashk., kanë sugjeruar një cut-off në 2: nën këtë vlerë NIK duhet të jetë i rrallë, por incidenca rritet tepër nëse raporti është 3.0. (36,37)

3- Formula Anew: duket të jetë superior dhe konsiston në një raport të sasisë në gram të iodit me eGFR; një raport në 1.42, ose edhe më mirë një raport 1.0, do të mund të parandalonte NIK. (38)

Vitamina C, Vitamina E, MESNA (39,40).

Me përdorimin e Vitaminës C janë përfutur rezultate kontradiktore. Disa autorë kanë demonstruar rezultate të favorshme në profilaksinë orale me Vit C ndaj NIK (41-43). *Vit E (α-tocopherol)* studimet kanë sugjeruar një efekt mbrojtës të vit E ndaj NIK. *Mesna (mercapto-ethane-sulfonate Na)* është një agjent me efekte antioksidante që ka treguar reduktim të radikalëve të lirë, duke mbrojtur kështu veshkat përkundrejt dëmtimit oksidativ të induktuar nga ishemi/reperfuzioni .Të tjera studime do duhet të konfirmojnë një rezultat të tillë të favorshëm .

Nebivololi (44,45)

Nebivololi është një antagonist e receptorëve β1-adreergjik, i gjeneratës së tretë. Toprak dhe bashkp. (44) kanë ngritur hipotezën se Nebivololi mbron veshkat ndaj NIK nëpërmjet veprimit të tij antioksidant dhe vasodilatator të mediuar nga oksidi nitrik (NO).

Gunebakmaz dhe bashkp.(45) përfshinë 120 pacientë që ju nështruan koronarografisë dhe ventrikulografisë të cilët ishin të hidratuar me solucion izotonik : grupi I mori 600 mg N-acetilcisteinë çdo 12 orë për 4 ditë, grupi II mori 5 mg nebivolol çdo 24 orë për 4 ditë, dhe grupi III pacientët vetëm u hidratuan. Në pacientët e grupit I zhvilluan NIK 9 pacientë (22.5%), në grupin II bën NIK 8 pacientë (20%), dhe në grupin III 11 pacinetë (27.5%) me $p=0.72$.

Megjithëse u observua një rritje e ulët e KrS në grupin II, ndryshimi nuk arrin sinjifikancën statistikore.

Statinat(46-50)

*Studimet recente kanë treguar një rol përfitues të statinave në parandalimin e NIK në pacientët që kryejnë PCI (122-126). Konkludohet në përdorim të hershëm të statinave në doza të larta përpara procedurave të revaskularizimit perkutan për të mbrojtur pacientë ndaj NIK, rekomandim që gjendet edhe në Udhërrëfuesin e fundit të ESC-2014 mbi reascularizmin koronar- (Klasa IIa e rekomandimit-*shih* Fig.8) (51)*

Steroidët : Autorët konkludjnë se prednisoloni në periudhë afatshkurtër redukton ndryshimet në biomarkerat e dëmtimit tubular renal të induktuar nga procedura.(52)

Diuretikët (53)

Shtimi transportit me konsum oksigjeni luan një rol të rëndësishëm shkaktar të ishemi së renale; Furosemidi dhe Manitoli redukton aktivitetin transportues, duke na sugjeruar përdorimin e tyre në mbrojtjen përkundrejt NIK. Akoma më tepër, një rritje e debitit urinar siç shfaqet në rast të përdorimit të furosemidit dhe manitolit, do të ulë kohën e kontaktit të materialit të kontrastit në epitelin tubular, duke reduktuar dëmtimin epitelial. Por duke shtuar debitin urinar me diuretikë në mungesë të zëvendësimit të përshtatshëm të likideve mund të jetë dëmshëm. Kështu që, induktimi i një debiti urinar të lartë me diuretik duhet të shoqërohet me infuzion me solucion fiziologjik për të parandaluar humbjen e kripës. Rezultate të ngjashme janë nxjerrë edhe nga Weinstein dhe bashkp. të cilët konkluduan se furosemidi mund të jetë dëmshëm në parandalimin e NIK. Kështu që diuretikët duhet të shmangen përpara ekspozimit ndaj kontrastit të pacientëve me risk të lartë, të cilët janë të ndjeshëm nga ulja volumore.

Blokuesit e Kanaleve të Kalçiumit (BKCa)(54-56)

Mendohet se BKCa mund të kenë efekt mbrojtës ndaj NIK. Por përdorimi i tyre ka dhënë rezultate kontradiktore.

Të tjera substanca dhe procedura

Dhënia e *antagonistëve të receptorëve të adozinës* redukton riskun e zhvillimit të NIK si në pacientët diabetikë edhe në ata jodiabetikë. Kështu është menduar që antagonistët e adozinës (teofilina, aminofilina) mund të kenë efekt mbrojtës ndaj NIK (57-63)

Agonistët e Dopaminës dhe Dobutaminës (p.sh. *fenoldopam* një agonist selektiv i receptorëve dopaminë-1 me veti vasodilatatore) kanë dhënë rezultate

kontroverse në mbrojtjen nga NIK, Mbi bazën e njohurive aktuale, është më mirë të anashkalohet përdorimi i tyre, duke marrë në konsideratë efektet e tyre të kundërta (aritmia me dopaminë dhe hipotensioni sistematik me fenoldopam i.v.).

Prostaglandina E1ka dhënë disa rezultate pozitive mbrojtëse mbi funksionin renal pas injektimit të kontrastit në pacientët me alterim të funksionit renal preekzistent ndërsa **L-arginina** nuk ka treguar ndonjë efekt mbrojtës biles është konstatuar e dëmshme.

Hemodializa dhe hemofiltrimi

Është sugjeruar largimi i substancës së kontrastit të joduar nëpërmjet hemodializës dhe hemofiltrimit menjëherë pas procedurës. Megjithatë, largimi jashtëtrupit i agjentit të kontrastit nuk ul incidencën e NIK në pacientë me risk të lartë (64-66). ERBP nuk rekomandon përdorimin intermitent profilaktik të hemodializës ose hemofiltrimit për parandalimin e NIK (67) .

Janë duke u studjuar disa strategji të reja në parandalimin dhe menaxhimin e NIK, sidomos përsa i përket pacientëve me risk të lartë për NIK, dhe pacientëve që bëjnë NIK me ecuri jo të favorëshme: 1. Optimizimi i hidratimit -ekspanioni volumor i drejtuar nëpërmjet –Renalguard System, LVEDP- Presionit telediastolik të ventrikulit të majtë), 2. Mbrojtja renale direkte përmes perkondicionimit renal në distancë dhe 3. Teknologjitë e eliminimit të kontrastit (Extraction Technologies)-direkt nga sinusi venos koronar (68-70).

II. MATERIALI DHE METODA

Qëllimi i studimit:

Vlerësimi i parandalimit të NIK në pacientët që i nënshtrohen Koronarografisë/PCI në Qendrën e Kateterizimit të Zembrës QSUT.

Popullata:

Pacientë që i nënshtrohen procedurave intervencionuese koronare, në Qendrën e Kateterizimit të Zembrës, në QSUT, në një periudhën kohore Janar 2010 – Dhjetor 2014. U përfshinë 1231 pacientë.

Kriteret e përfshirjes në studim

- Pacientë të cilëve u matet kreatininemia para procedurës invazive koronare dhe 48 ose 72 orë pas procedurës (një pjesë edhe në 24 orë), një pjesë e të cilëve ju administrua Acetil cisteine ose solucion fiziologjik. .

Kriteret e përjashtimit

-Pacientë në dializë kronike, pacientë të cilëve nuk u arrit t'u matet kreatinina të paktën 24 ose 48 apo 72 orë pas procedurës.

Pikëmbërritjet

Primare

- Incidenca e NIK në 48 apo 72 orë pas procedurës invazive koronare.
- Vlerësimi i Acetil Cisteinës dhe/ose hidratimit për parandalimin e NIK.

Metodologjia:

Studimi është prospektiv, përfshiu 1231 pacientë, që realizuan koronarografi dhe/ose PCI në Qendrën e Kateterizimit të Zemrës në QSUT, prej vitit 2010-2014. Analiza për të cilën po diskutojmë është pjesë e analizës së studimit kryesor me këta pacientë, ku një numri prej tyre ju aplikua terapi profilaktike për NIK. Substanca e kontrastit e përdorur ka qenë Hipo ose izosmolare, non-jonike. Tek shumica e pacientëve u përdor lënda e kontrastit Ultravist 370 (iopromide); një lëndë kontrasti non-jonike, me osmolaritet të ulët.

U mat vlera e K_{CrS} para procedurës dhe 24 ose 48 apo 72 orë. Ata pacientë që nuk kishin vlera të kreatininës në 48 apo 72 ose të paktën në 24 orë pas procedurës invazive koronare nuk u përfshinë më tej në studim.

U monitoruan faktorët e rrezikut madhorë për zhvillimin e NIK më gjerësisht të pranuar në literaturë (1): (mosha >65 vjeç, diabeti mellitus (DM), lezioni renal pre-ekzistent (LRP), anemia, insuficiencia kardiake (IK), sasia e kontrastit të përdorur. Pacientëve me të paktën një faktor rrishtjeje ju aplikua solucion fiziologjik, në idenë e parandalimit të NIK sipas skemës më të pranuar në literaturë (51, 67): solucionit fiziologjik 0.9% me një ritëm 1 ml/kgp/orë (~1 l solucion fiziologjik, i administruar shpesh sipas skemës 2x500 ml), duke filluar 6-12 orë përpara procedurës dhe duke vazhduar me të njëjtin ritëm 12-24 orë pas procedurës me kontrast; e realizuar në rast se situata kardiovaskulare e lejon këtë. Gjithashtu aplikimi i Acetil Cisteines (ACC) në pacientët me të paktën një faktor rrishtjeje, për parandalimin e NIK u realizua sipas skemës më të studiuar: 600 mg p.o. para procedurës dhe 600 mg p.o. 12 orë pas procedurës me kontrast koronare (67).

Përkufizimi i variablave

NIK u konsiderua rritja e kreatininës 48 apo 72 orë pas procedurës invazive koronare në vlerë relative me $\geq 25\%$ ose në vlerë absolute me ≥ 0.5 mg/dL krahasuar me vlerën e kreatininës së fundit para procedurës, bazuar në përkufizimin më të përdorur në studime dhe punime të ndryshme (4,5,6,7,8).

Analiza Statistikore

- Me anë të programit SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0, u realizua e gjithë analiza statistikore.
- Për të gjitha variablet (ndryshorët) kategorike (nominale përfshi shkallën binare/dikotomike dhe ordinale), u llogaritën numrat absolutë dhe përqindjet përkatëse.
- Për të gjitha variablet numerike, kur të dhënat që i nënshtroheshin shpërndarjes normale, u llogaritën mesataret aritmetike \pm deviacionet standarte përkatëse.
- Diferencat mes grupeve për variablat, u kryen me anë të testit Hi-katror dhe testit të studentit.

- Për të vlerësuar lidhjet rastësore mes variablit të varur dhe variableve të pavaruar u përdor analiza e regresionit logjistik binar. Për secilin nga variabelt u llogarit raporti i gjasave (Odds) dhe intervali i besimit 95%.
- Kurba Roc u përdor në vlerësimin e testeve diagnostike (sensitivitetit dhe specificitetit)
- Paraqitja e të dhënave u krye me anë të tabelave të thjeshta dhe të përbëra, si dhe përmes grafikëve të tipit, bar-diagramë, box-plot, diagramë me sipërfaqe, etj.
- U konsideruan sinjifikante vlerat e $p \leq 0.05$

Rezultatet

Incidenca e NIK 48 apo 72 orë, pra e llogaritur në grupin e parë, rezultoi 14.4%, duke qenë 116 pacientë që kanë bërë NIK 48 apo 72 orë- vlerësim që ka të bëjë me një nga pikëmbërritjet primare të sudimit tonë. E përlllogaritur në nëngrupin e pacientëve pa faktorë rrishtu kjo incidencë është 9.1% (kanë bërë NIK 11 pacientë), ndërsa në nëngrupin e pacientëve me të paktën një faktor rrishtu incidenca rezulton 15.3% (kanë bërë NIK 105 pacientë).

Krahasuar si incidenca midis nëngrupeve rezulton që ka një diferencë sinjifikante, midis incidencës së NIK në nëngrupin me të paktën një faktor rrishtu për NIK-ku kjo incidencë është më e madhe, dhe nëngrupit që nuk ka asnjë faktor rrishtu për NK (nga faktorët që u morën për tu studjuar në studimin tonë), me $p = 0.05$ (Tab.1).

Tab.1. Incidenca e NIK në totalin e pacientëve dhe në nëngrupet me dhe pa faktorë rrishtu				
P arametra	otal: 804 pac.	N ëngrup: Pac. pa faktorë rrishtu(Nr =120)	N ëngrup: Pac. me faktorë rrishtu(Nr= 684)	
I ncidenc a NIK (%,Nr)	4.4% (116)	9 .1%(11)	1 5.3%(105)	.05

Acetil cisteina

Përsa i përket dhënies së Acetil Cisteinës (ACC) në idenë e parandalimit të NIK, ACC i është dhënë një numri i pacientësh që e kishin të paktën një faktor rrishtu klasik për NIK- LRP, DM, Moshë ≥ 65 vjeç, DM, Anemi, IK. Rezultojnë 143 pacientë në total që morën ACC nga të cilët 121 kishin të paktën 1 faktor rrishtu prezent për NIK kurse në 22 pacientë nuk kishte faktor rrishtu të pranuar për NIK.

Bazuar në analizën e regresionit logjistik binar, rezulton se nuk ka lidhje statistikisht të rëndësishme mes NIK dhe aplikimit të ACC. (Tab 2a,b)

Tab. 2a Raporti i dhënies së ACC me faktorët e riskut për NIK prezentë

Faktorë risku present(Nr)	ACC		Total
	Jo (Nr, %)	Po (Nr, %)	
0	425 (39.1%)	21 (14.7%)	46 (36.3%)
1	363 (33.4%)	36(25.2%)	99 (32.5%)
2	196(18.0%)	39(27.3%)	35(19.1%)
3	80(7.4%)	35(24.5%)	15(9.4%)
4	21(1.9%)	9(6.3%)	0(2.4%)
5	1 (.1%)	3(2.1%)	(.3%)
Total	1086 ()	143	229
	100.0%	100.0%	00.0%

Tab.2b, Regresioni logjistik binar (Variabli i varur NIK)

Variablat ne ekuacion

A	B	C	D	E	F	G	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
cetil cisteinë	.099						0	1.529
							5	3

Edhe kur ACC u studiua vetëm në ata pacientë që e kishin KrS para procedurës >1.5 mg/dl, ose GFR<60 ml/min, para procedurës, nuk u pa ndonjë efekt sinjifikant statistikisht për NIK. (Tabela 3, 4)

Tab 3. Faktorë risku LRP bazuar në kreat>1.5 g/dl

ACC	NIK 48h		OD	CI 95%
	po (n=100)	jo (n=584)		
po	20 (20.0)	105 (18.0)	0.87	0.51-1.50
jo	80 (80.0)	479 (82.0)	referencë	

p=0.485

Tab.4. Faktorë risku bazuar në GFR<60/ml/min

ACC	NIK 48h		OD	CI 95%
	po (n=83)	jo (n=450)		
po	20 (24.1)	93 (20.7)	0.82	0.47-1.43
jo	63 (75.9)	357(79.3)	referencë	

p=0.483

Solucionit fiziologjik:

Solucioni fiziologjik i administruar sipas skemës së përmendur më sipër rezultoi të jetë dhënë në 73 pacientë nga të cilët 67 kanë të paktën një faktor risku prezent kurse 6 nuk kishin faktor risku prezent. Rezultatet treguan që personat që marrin solucion fiziologjik kanë 2 herë më pak gjasa se ata që nuk marrin fiziologjik për të bërë NIK 48 [OD: 1.97; CI95%: 1.08-3.59] , p=0.026(tab 5a, b)

Tab 5a Raporti i dhënies së Solucionit fizologjik me faktorët e riskut për NIK prezentë

Faktorë risku të pranishëm (Nr)	Solucion_fiziologjik 0.9%		total (Nr, %)
	Jo (Nr, %)	Po (Nr, %)	
0	0 (38.10%)	8.20%	6(36.30)
1	5 (33.30%)	(19.20%)	9(32.50)
2	1 (18.30%)	(32.90%)	5(19.10)
3	(8.30%)	(26.00%)	5(9.40%)
4	(1.90%)	(11.00%)	(2.40%)
5	0.20%)	2.70%)	0.30%)
Total	56 0.00%	0.00%	29 0.00%

Tab.5b Regresioni logjistik binar (Variabli i varur NIK)

	B	S.E.	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% C.I.for EXP(B)	
							Lower	Upper
sol_fiz (1)	.680	.306	4.948	1	.026	1.974	1.084	3.593

Dhënia e solucionit fiziologjik bazuar vetëm në faktorin e riskut : vlera e KrS >1.5mg/dl, para procedurës si edhe vlera e GFR <60 ml/min, para procedurës: Përmes regresionit logjistik binar (variabla e varur NIK po vs. jo) personat që marrin solucion fiziologjik kanë 50% më pak gjasa për të bërë NIK , sesa ata që nuk marrin solucion fiziologjik (Tab 6a,b)

Tab 6a, b. Faktor risku LRP bazuar në KrS>1.5 mg/dl

Solucion fiziologjik	NIK 48h		OD	CI 95%
	po (n=100)	jo (n=584)		
po	16 (16.0)	49 (8.4)	0.48	0.13-0.93
jo	84 (804.0)	535 (91.6)	referencë	

p=0.029

Tab 6b. Faktor risku LRP bazuar në GFR<60 ml/min

Solucion fiziologjik	NIK 48h		OD	CI 95%
	po (n=83)	jo (n=450)		
po	16 (19.3)	46 (10.2)	0.48	0.12-0.92
jo	84 (80.7)	404 (89.8)	referencë	

p=0.020

III. DISKUTIME

Incidenca e NIK në studimin tonë rezultoi e ngjashme edhe me studime të tjera, duke qenë e njëjtë me mesataren e incidencës më të përshkruar në literaturë -14.5%, (4) për pacientët që i nënshtrohen ndërhyrjeve koronare perkutane. Në këtë studim incidenca e NIK në grupin e pacientëve me faktorë risku ishte më e lartë se ajo në grupin pa faktorë risku për NIK (referuar faktorëve të riskut që u ndoqën në studimin tonë): 15.3% v.s. 9.1%, p=0.05, duke sugjeruar indirekt që marrja e masave parandaluese për NIK në pacientët me risk , do të çonte në uljen e incidencës në përgjithësi.

Parandalimi i NIK bazohet në shumë elemente, disa prej të cilëve ende në studim e sipër, por ne u kufizuam në këtë studim në dy elemente kryesore të tij: administrimi i Acetil-Cisteinës dhe në parandalimin e NIK, siç përmendëm më sipër, synimi i studimit ishte të studionte në mënyrë specifike rolin e Acetil Cisteinës dhe Hidratimit.

Përsa i përket **Acetil cisteinës** rezultatet e studimit tonë nuk janë në favor të dhënies së saj. Edhe në studime të tjera ekziston një rezultat i tillë, por ngelet ende një debat mbi përdorimin ose jo të saj, në këtë drejtim.

Studimet klinike kanë sugjeruar një efekt mbrojtës të “pastrimit” të substancave aktive të oksigjenit me anë të N-Acetilcisteinës (71,72).

Në një studim të Lee dhe bashkp. (73), u pa efekti i trajtimit të qelizave embrionale të reneve me substancë kontrasti me peshë molekulare të madhe (ioxitalamate), substancë kontrasti ionike me peshë molekulare të vogël jojonike (iopromide) dhe ionike izosmolare (iodiksanol). Të gjitha këto substanca shkaktuan një reduktim sinjifikant të viabilitetit të qelizave në 24 orë ($p < 0.001$). Por një trajtim paraprak i shkurtër me N-Acetilcisteinë përmirësoi në mënyrë të rëndësishme viabilitetin qelizor krahasuar me mospërdorimin e N-Acetilcisteinës. ($p < 0.001$).

Baker dhe bashkp. randomizuan prospektiv 80 pacientë me disfunkcion renal stabël, të planifikuar për koronarografi/PCI, duke përdorur infuzion me N-Acetilcisteinë (150mg/kgp në 500 ml solucion fiziologjik 0.9%, nr=41) ose vetëm hidratim i.v. me solucion fiziologjik 0.9% (nr=39). NIK u shfaq në 2 pacientë në grupin e parë (5%) dhe 8 pacientë në grupin e dytë (21%; $p < 0.045$). Autorët konkluduan se N-Acetilcisteina i.v. ka një efekt mbrojtës ndaj NIK(74).

Briguori dhe bashkp. (75) testuan nëse dyfishimi i dozës së N-Acetilcisteinës së dhënë p.o. ka ndonjë efekt më të madh protektiv ndaj NIK. Ata randomizuan prospektiv 224 pacientë me $KrS \geq 1.5$ mg/dl dhe /ose Klirens të $Kr < 60$ ml/min, të nënshtruar koronarografisë dhe/ose procedurave periferike. Ata u randomizuan të marrin solucion fiziologjik 0.45% i.v. plus N-Acetilcisteinë në një dozë 600 mg p.o. 2 herë në ditë (n=110) dhe në një dozë dyfish (1200 mg p.o. 2 herë në ditë); n=114, përpara dhe pas administrimit të substancës jojonike me peshë molekulare të vogël (iopitridol- Xenetin-350). NIK u observua në 12 pacientë të grupit me 109 pac (11%) me dozën standarte të N-Acetilcisteinës dhe në 4 pac në grupin tjetër me dozë dyfish të saj (3.5%. $p = 0.038$). Në nëngrupin me dozë kontrasti të madhe (>140ml), incidenca e NIK ishte më e lartë në grupin me dozë standarte. Kështu autorët konkluduan që dhënia e N-Acetilcisteinës në dozë të dyfishtë (1200 mg) është më tepër efikase sesa doza standarte (600 mg) në parandalimin e NIK, veçanërisht kur përdoret sasi e madhe kontrasti nonjonike me peshë molekulare të vogël(75).

Por të tjerë autorë nuk gjetën ndonjë efekt mbrojtës sinjifikant të N-Acetilcisteinës ndaj NIK. Durhan dhe bashkp. studiuuan 79 pacientë me $KrS > 1.7$ mg/dl, të randomizuar në dy grupe. Grupi 1, mori 1200 mg N-Acetilcisteinë 1 orë përpara dhe një dozë të dytë 1200 mg 3 orë pas procedurës me kontrast plus hidratim i.v.. Grupi 2 mori placebo dhe hidratim i.v. U pa që NIK u zhvillua në 24% të pacientëve ; në 26.3%

të pacientëve me N-Acetilcisteinë dhe 22 në grupin pa të (p: josingjifikante). Kështu autorët konkluduan që N-Acetilcisteina nuk është efikase për parandalimin e e NIK pas koronarografisë (145). Edhe në një tjetër studim nga From dhe bashkp. në Mayo Clinic, N-Acetil cisteina vetëm ose në shoqërim me Na-Bikarbonat nuk u shoqërua me efikasitet në incidencën e NIK (74).

Allaqaband dhe bashkp. krahasuan në mënyrë prospektive efikasitetin e N-acetilcisteinës, fenoldopam, dhe solucionit fiziologjik në parandalimin e NIK. Autorët konkluduan se në pacientët me insuficiencë renale kronike, N-Acetilcisteina dhe fenoldopan nuk ofrojnë ndonjë përfitim në plus atij që vjen nga hidratimi me solucion fiziologjik, në parandalimin e NIK. (76)

Goldenberg dhe bashkp., studiuuan prospektiv 80 pacientë me KrS tek 2.0mg/dl, që iu nështruan angiografisë koronare. Pacientët morën random N-acetilcisteinë (600mg p.o. 2 herë në ditë) ose placebo, në plus të infuzionit i.v. me solucion fiziologjik 0.45% (1 ml/kgp/orë), 12 orë përpara dhe pas procedurës angiografike. Nuk kishte ndonjë diferencë sinjifikante në rritjen e KrS \geq 0.5mg/dl në 48 orë pas procedurës, midis grupit me N-Acetilcisteinë dhe atij placebo (5% vs 8%, p=0.52 (77)

Rezultate të ngjashme u gjetën nga Ferrario dhe bashkp. (78).

Pannu dhe bashp(79) realizuan një Review sistematik dhe metanalizë (15 studime me një total 1776 pacientë) për të vlerësuar efikasitetin e N-Acetilcisteinës për parandalimin e NIK pas administrimit të kontrastit. Autorët konkluduan se N-Acetilcisteina mund të reduktojë incidencën e rritjes akute të KrS pas administrimit i.v. të kontrastit, por gjetjet janë me një sinjifikancë statistikore në kufi (“borderline”); për më tepër ekziston një heterogjenicitet midis punimeve.

Në final Gurm dhe bashkp. (80) vlerësuan efektin mbrojtës të N-Acetilcisteinës ndaj NIK në pacientët konsektivë që iu nështruan PCI joemergjente, nga 2006-2009 me Blue Cross Blue Shield, të Michigan Cardiovascular Consortium. Nga gjithsej 90578 PCI, dhënia e N-acetilcisteinës ishte realizuar në 10574 procedura (11.6%). Nuk u observua ndonjë diferencë në incidencë e NIK ndërmjet pacientëve të trajtuar me N-Acetilcisteinë dhe atyre të patrajtuar me të (5.5% në grupin me N-Acetilcisteinë dhe 5.5% në grupin pa N-Acetilcisteinë, p=0.99). Gjithashtu as për vdekshmërinë nuk u observua ndonjë ndryshim sinjifikant (0.6 vs 0.8, p=0.15).

Pavarësisht këtyre rezultateve kontroverse, është sugjeruar të përdoret N-Acetilcisteina në pacientët me risk të lartë, 2x600mg/ditë, p.o, në ditën përpara dhe në ditën e procedurës, ose në pacientët që nuk mund të marrin medikamentin p.o., atëherë jepet i.v. 150 mg/kgp , në një orë e gjysëm përpara procedurës ose 50mg/kgp e administruar në 4 orë (81,82).

Udhërrëfyesit e ESC-2014- (51) mbi Revaskularizimin Koronar nuk rekomandojnë përdorimin e ACC, në vend të hidratimit për parandalimin e NIK (indikacion i klasës III), duke e konsideruar efikasitetin e saj të paprovuar; udhërrëfyesit Amerikane -ACC/AHA-2011, (83) e konsiderojnë dhënien e ACC për parandalimin e NIK jo me benefite (Indik, Klasa IIIA), kurse Udhërrëfyesit e KDIGO-2012 (194) sugjeron përdorimin e ACC p.o. së bashku me hidratimin i.v. me solucion kristaloid

izotonik, në pacientët me risk të rritur për NIK(Indikacion i klasës 2D), duke u bazuar në koston e ulët dhe mungesën e efekteve anësore të rëndësishme dhe ERBP 2012 (84), sugjeron përdorimin e ACC vetëm në pacientët të cilët marrin hidratim të përshtatshëm dhe (2D) dhe janë kundër përdorimit të vetëm të ACC si terapi në parandalimin e NIK(1D).

Rezultati i këtij studimi mbi **hidratimin** e pacientit si parandalim ndaj NIK është në përputhje me shumë studime të tjera dhe me rekomandimet e udhërrëfyesve, pra duke mbështetur hidratimin.

Logjika e suplementit volumor është se hidratimi çon në ekspansionin volumor intravaskular, frenimin e kaskadës renin-angiotensin, dhe si rrjedhojë reduktimin e vazokonstriksionit dhe hipoperfuzionit renal.

Si rezultat i rritjes së diurezës, ulët përqëndrimi i materialit të kontrastit në lumenin tubular dhe I kohës së kontaktit të saj me tubin, duke dobësuar kështu toksicitetin direkt të saj mbi epitelin tubular; një debit më i madh urinar është i shoqëruar me një incidencë më të vogël të NIK (85).

Bazuar në Muller; një suplement oral ose i.v. parandalon në mënyrë efikase në pacientët me risk të ulët ose të mesëm për NIK: 500 ml ujë ose pije të buta (psh çaj), e marrë oral, përpara procedurës dhe 2500 ml në 24 orë pas procedurës, me qëllim pasjen e një debiti urinar së paku 1 ml/min në një pacient jo të dehidratuar; ose një administrim i.v. 100ml/h e solucioneve saline 0.9% , duke filluar 4 orë para procedurës dhe duke vazhduar për 24 orë pas procedurës. Shpejtësi më të mëdha infuzioni ose volume totale të mëdha të likideve mund të çojnë në mbingarkesë volumore dhe të shkaktojnë edemë pulmonare në pacientët me situatë kardiake predispozuese. Në këta pacientë një shpejtësi më e vogël e infuzionit 1 ml/kgp në orë, është e rekomandueshme në përgjithësi në praktikën klinike. Në pacientët me risk të lartë për NIK, një hidratim i përshtatshëm mund të realizohet nëpërmjet administrimit i.v. të solucionit fiziologjik 0.9% në një shpejtësi 1 ml/kgp/orë, duke filluar 6-12 orë përpara procedurës dhe duke vazhduar me të njëjtën shpejtësi 12-24 orë pas procedurës me kontrast; e realizuar kjo në rast se debiti urinar dhe situata kardiovaskulare e lejon këtë.(85,86). Megjithëse nuk ka evidenca të qarta për të treguar shpejtësinë dhe kohëzgjatjen e duhur të infuzionit me likide, Udhërrëfyesit e Shoqatës Amerikane të Zemrës (American Heart Association-2011) (83) rekomandojnë infuzion solucion fiziologjik 0.9% me një shpejtësi 1-1.5 ml/kgp/orë, për 3-12 orë përpara procedurës dhe vazhdimin edhe me 6-24 orë pas procedurës, ndërsa udhërrëfyesit e ESC-2014 (51) rekomandojnë infuzion me solucion fiziologjik 0.9% me shpejtësi 1-1.5 ml/kgp/orë për 12 orë përpara procedurës dhe deri në 24 orë pas procedurës me kontrast. Po këto udhërrëfyes si edhe ato të KIDGO preçizojnë se hidratimi p.o. rekomandohet për pacientët ambulatorë ose ata me risk të ulët për NIK, pa patur të dhëna që ky hidratim mund të jetë efikas në pacientët me risk më të lartë (51,83,86). Këto skema të hidratimit i.v. aplikohen sidomos në pacientët me risk të lartë për NIK, bazuar veçanërisht në SRK me: eGFR<40 ml/min, pra në ata me SRK të moderuar deri severe (51). Ndërsa në ata me SRK severe, eGFR<20-25 ml/min, që përbëjnë një “ngërç” të madh për kardiologjinë

intervencionuese mund të merret në konsideratë hemofiltrimi profilaktik, 6 orë para procedurës së PCI komplekse, me një shpejtësi 1000ml/orë të zëvendësimit të likideve, pa humbje negative dhe hidratim me solucion fiziologjik të vazhdueshëm për 24 orë pas procedurës. (Indikacion I Klasës IIB sipas rekomandimit të Udhërrëfyesit të ESC/EACT-2014) (51)

Janë duke u studiuar dy strategji të reja për *optimizimin e hidratimin* në NIK: ekspansioni volumor i drejtuar nëpërmjet presionit telediastolik të ventrikulit të majtë (*LVEDP- LV end diastolic pressure guided volume expansion*) dhe zëvendësimi i likideve në përshtatje me një debit urinar të madh (*RENALGUARD System*).

Shpejtësia dhe volumi optimal i dhënies së likideve i.v. paraqet një sfidë të vërtetë: hidratimi jo i mjaftueshëm rrit riskun për NIK, ndërsa mbihidrimi mund të precipitojë edemë pulmonare akute në pacientët me SRK dhe IK kronike. Studimi recent POSEIDON RCT (68) tregoi se ekspansioni volumor nëpërmjet LVEDP, në pacientët me risk ishte i sigurt dhe redukton në mënyrë sinjifikante incidencën e NIK nga 16.3% (28/172) në grupin e kontrollit në 6.7% (12/ 178) në grupin e likideve të drejtuara.

Studime të tjera tregojnë se hidratimi i.v, me synimin e një realizimi të një debiti urinar target (Hidratimi i përshtatur-*Matched Hidration*), duke stimuluar diurezën me doza të nevojshme furosemidi i.v. janë superior ndaj dhënies standarte të likideve i.v, sipas skemës së mësipërme, në pacientët me risk të lartë për NIK. Realizohet nëpërmjet një sistemi RenalGuard System (PLC Medical Systems, Inc, Franklin, MA) (69). Ky sistem përfshin një sistem menaxhimi të dhënies së kontrolluar të likideve i.v, me një pompë për sasi të mëdha likidesh, por edhe matje direkte të debitit urinar. Jepet fillimisht në infuzion, një sasi likidesh prej 250 ml, në 30 min ose 150 ml/30min në rast se hemodinamika kardiake është kufizuese (faza preprocedurale). Pas dhënies së bolusit fillestar jepet një dozë Furosemidi prej 0.25 mg/kg, i.v, për të arritur një fluks urinar optimal ≥ 300 ml/orë. Sapo pacienti arrin këtë debit urinar të kërkuar dërgohet menjëherë në sallën e koronarografisë për procedurën intervencionuese (faza procedurale). Hidratimi i kontrolluar nëpërmjet sistemit RenalGuard, vazhdon përgjate procedurës dhe në 4 orë pas procedurës (faza postprocedurë). Fluksi urinar monitorohet dhe mbahet në targetin e kërkuar edhe gjatë procedurës dhe 4 orë pas procedurës, duke u përdorur sipas nevojës doza shtesë Furosemidi, kur vihet re rënie e debitit urinar nga targeti i kërkuar ≥ 300 ml/orë. Studimi REMEDIAL II tregoi superioritetin e sistemit RENALGUARD plus N-Acetil Cisteinë orale (N-ACC) në parandalimin e NIK N (11%, 16/146) përkundrejt grupit të kontrollit që merrnin Natrium Bikarbonat (1.26%) plus N-ACC orale (20.5%, 30/146; OR 0.47; 95% CI 0.24 to 0.92). (87, 69).

Në një tjetër studim të fundit të Briguori dhe bashkp(88), u tregua se sistemi RenalGuard është i sigurt dhe efikas në arritjen e targeteve më të larta të debitit urinar, duke sugjeruar që në pacientët me risk të lartë për NIK ($eGFR \leq 30$ mL/min për $1.73m^2$ ose Mehran risk score ≥ 11 dhe/ose Gurm score $N > 7\%$.), targeti i debitit urinar duhet të jetë më i lartë, ≥ 450 mL/orë, dhe se ky target mjafton të jetë vetëm për fazën

procedurale. Është një konkluzion shumë premtues duke patur parasysh që kontigjenti i pacientëve në këtë studim janë ata më të riskuarit për NIK, ose pacientëve që situata klinike apo hemodinamike nuk u lejon hidratimin standart i.v., ndaj të cilëve ndërhyrjet intervencionuese koronare kanë tendencë të kufizohen pikërisht nga këto elemente; pacientë numri i të cilëve gjithsesi sa vjen edhe shtohet, me rritjen e shkallës së mbijetesës së sëmundjeve kardiovaskulare me insuficiencë kardiake, e të sëmurëve të moshuar që i nënshtrohen procedurave invazive, me rritjen e përqindjeve të pacientëve diabetikë me komplikacione renale.

Në Udhërrëfyesin e fundit të ESC/EACTS mbi Revaskularizimin koronar (2014) indikacioni i Matched Hidration është i preferuar ndaj hidratimit standart, në pacientët më risk shumë të lartë për NIK ose kur profilaksia me hidratim i.v. është e pamundur, duke përbërë një rekomandim të klasës IIb.

Disa studime klinike dhe meta-analiza kanë treguar se hidratimi me Bikabonat Na është superior ndaj solucionit fizilogjik, të paktën kur përdoret substancë kontrasti me peshë molekulare të vogël (73-79). Kështu, Merten dhe bashkp. (89) trajtuan 119 pacientë me insuficiencë renale preekzistente, të përfshirë kryesisht për kateterizim kardiak, duke marrë ose 154 mEq/L, Bikarbonat Na, ose NaCl në sasi molare të njëjtë, të dhëna i.v. (3 ml/kgp/orë për 1 orë) menjëherë përpara administrimit të Iopamidolit, e ndjekur nga një infuzion me shpejtësi 1 ml/kgp/orë për 6 orë pas procedurës. Incidenca e NIK ishte më e vogël në grupin Bikabonat Na: 1.7% v.s. 13.6 (p=0.02).

Efektet e Bikabonatit të Na shpjegohen me faktin e rritjes së ekskretimit të bikarbonatit që çon në pakësimin e acidifikimit të urinës dhe medullës. Si pasojë kjo do të reduktojë prodhimin dhe të ulë neutralizimin e radikaleve të lirë të O₂, duke mbrojtur kështu veshkën nga dëmtimi nga agjentët e kontrastit.

Por investigues të tjerë nuk gjetën një përfitim nga hidratimi me Bikabonat Na përkundrejt NaCl. Kështu, në një studim të Brar dhe bashkp.u kërkuan në MEDLINE, EMBASE, Cochrane Library, studime të randomizuara krahasuese midis hidratimit me NaCl dhe Bikabonat Na, për parandalimin e NIK, midis 1966 dhe 2008. U konstatua një heterogjenitet sinjifikant klinik dhe statistik që shpjegohet kryesisht me madhësinë e studimeve. Në studimet më të mëdha nuk kishte evidencë të përfitimit për hidratim me Bikarbonat Na krahasuar me atë me NaCl (10.7% v.s.12.5%), në parandalimin e NIK. Autorët besojnë se përfitimet nga dhënia e Bikarbonatit të Na është e limituar vetëm në studime të vogla me cilësi metodologjike të vogël.

Megjithëse ERBP (A European Renal Best Practice -ERBP position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury)(85) “rekomandon ekspansionin volumor me NaCl ose Bikarbonat Na, në pacientët me risk të rritur për NIK”, në udhërrëfyesin e ESC (2014), përcaktohet se ekspansioni volumor me Bikarbonat Na 8.4%, nuk mundet të zëvendësojë atë me solucion fiziologjik 0.9% (Indikacion klasa III A).

Përveç substancave të tjera të njohura në përdorim për profilaksinë e NIK, për të cilat është diskutuar gjerësisht në punime të ndryshme siç janë: Acidi Ascorbic (Vit C), statinat në doza të mëdha, sot marrin interes të veçantë edhe ndërhyrje të reja, që

shoqëruar me terapinë konvencionale të profilaksisë së NIK (hidratimin), të ulin më tej incidencën e NIK. Këto përmbledhen në 3 strategji: 1. Optimizimi i hidratimit (diskutuar më sipër: ekspanioni i drejtuar-Renalguard, LVEDP), 2. Mbrojtja renale direkte dhe 3. Teknologjitë e heqjes së kontrastit (Extraction Technologies).

Mbrojtja renale direkte: Përqasja për mbrojtjen renale direkte merr si shembull prekondicionimin ishëmik në distancë, që ka treguar të jetë mbrojtës qelizor përkundër ishëmisë/lezionit të reperfuzionit. Si prekondicionimi i realizuar nëpërmjet fryrjes së manshetës së aparatit të tensionit në krah, përpara procedurës me kontrast, edhe post-kondicionimi-fryrja e përsëritur e ballonit të angioplastikës brenda enës koronare *target*, pasi është realizuar PCI (90, 91), kanë treguar një ulje me 60-70% të incidencës së NIK. Megjithatë kërkohen studime të gjera të Fazës II/III për të konfirmuar efikasitetin e kësaj ndërhyrje të sigurt dhe kosto-efektive.

Teknologjitë e eliminimit të kontrastit (Extraction Technologies). Eleminimi direkt i kontrastit nëpërmjet sinusit venoz, duke përdorur një kateter special në sinusin venoz koronar që të përmbledhë dhe të tërheqë jashtë organizmit substancën e kontrastit, përbën një ndërhyrje interesante ende në fazën eksperimentale, që do të duhet të provohet në studime klinike (92). Ide interesante është edhe injektimi automatik i kontrastit, që ul sasinë e kontrastit të injektuar dhe që çon në ulje të incidencës së NIK (93). Mendohet që largimi i shpejtë i substancës së kontrastit nga gjaku mund të jetë me përfitim në parandalimin e NIK; megjithatë Hemodializa profilaktike nuk ka treguar të ulë incidencën e NIK (94); në të sëmurët me SRK severe ajo nuk është e rekomanduar nga udhërrëfyesit e ESC (2014), dhe vetëm përpara procedurës së PCI komplekse rekomandohet (Klasa IIb) hemofiltrimi profilaktik (para 6 orësh).

• **Konkluzione dhe rekomandime**

NIK është një entitet ende i diskutueshëm përse i përket përkufizimit, rëndësisë dhe larmisë në shfaqje klinike. Është shumë e rëndësishme unifikimi i përkufizimit në NIK pasi kjo do të lehtësonte krahasimin e incidencës, të sinjifikancës së faktorëve të riskut, por sigurisht edhe të strategjive më të mira për parandalimin dhe trajtimin e NIK.

Parandalimi i NIK me hidratim adekuat i.v. me solucion fiziologjik 0.9% është një masë efikase. Përzgjedhja sa më adekuate e pacientëve për Hidratim si edhe mënyra e aplikimit ngelen ende një sfidë për të ardhmen. Gjithsesi në pacientët me risk të lartë për NIK duhet të aplikohet gjithmonë hidratimi me solucion fiziologjik 0.9%. Dhënia e ACC në pacientët me risk të lartë për NIK, bashkë me solucionin fiziologjik, ngelet një opsion i diskutueshëm.

REFERENCAT

1. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006; 100:11–15
2. Nash K, Hafeez A, Hou S (2002). Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis*, Vol.39, No.5, (2002 May), pp. 930-936, ISSN 1523-6838

3. Michele Andreucci, Teresa Faga, Antonio Pisani, et al. Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention. *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 362725, 21 pages
4. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al. Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med.* Nov 1997;103(5):368-75. [[Medline](#)]
5. Solomon R. Contrast media nephropathy: how to diagnose and how to prevent? *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1812–1815
6. Stevens MA, McCullough PA, Tobin KJ et al. A prospective randomized trial of prevention measures in patients at high risk for contrast nephropathy: results of the P.R.I.N.C.E. Study: Prevention of Radiocontrast Induced Nephropathy Clinical Evaluation. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 403–411.
7. Peter A. McCullough Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:1419–28)
8. Tilman Perrin, Eric Descombes, Stéphane Cook. Contrast-induced nephropathy in invasive cardiology Incidence, pathophysiology, diagnosis, prevention and prognosis. *The European Journal of Medical Science.* 19 June 2012
9. Band RA, Gaieski DF, Mills AM, Sease KL, Shofer FS, Robey JL, Discordance between serum creatinine and creatinine clearance for identification of ED patients with abdominal pain at risk for contrast-induced nephropathy. Hollander JE. *Am J Emerg Med.* 2007 Mar;25(3):268-72.
10. William F. Finn. The clinical and renal consequences of contrast-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21 [Suppl 1]: i2–i10.
11. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci.* Oct 2007;334(4):283-290
12. D. Fliser, M. Laville, A. Covic et al., “A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 12, pp. 4263–4272, 2012.
13. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515–9.
14. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, et al. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243–8.
15. Iakovou I, Dangas G, Mehran R, et al. Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol* 2003;15:18 –22.
16. Polena S, Yang S, Alam R, et al. Nephropathy in critically ill patients without preexisting renal disease. *Proc West Pharmacol Soc* 2005;48:134–5.

17. Haveman JW, Gansevoort RT, Bongaerts AH, et al. Low incidence of nephropathy in surgical ICU patients receiving intravenous contrast: a retrospective analysis. *Intensive Care Med* 2006;32:1199–205.
18. Levy EM, Viscoli CM, Horwitz RI. The effect of acute renal failure on mortality. A cohort analysis. *JAMA* 1996;275:1489–94.
19. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105:2259–64.
20. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, et al. The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:1542–8.
21. Lindsay J, Apple S, Pinnow EE, et al. Percutaneous coronary intervention-associated nephropathy foreshadows increased risk of late adverse events in patients with normal baseline serum creatinine. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;59:338–43
22. James MT *et al.* Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Risk of Adverse Clinical Outcomes After Coronary Angiography. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Circ Cardiovasc Interv* 2013;6:37-43)
23. Lindsay J, Canos DA, Apple S, et al. Causes of acute renal dysfunction after percutaneous coronary intervention and comparison of late mortality rates with postprocedure rise of creatine kinase-MB versus rise of serum creatinine. *Am J Cardiol* 2004;94:786–9.
24. Dargas G, Iakovou I, Nikolsky E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005;95:13–9.
25. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780–5.
26. Subramanian S, Tumlin J, Bapat B, et al. Economic burden of contrast-induced nephropathy: implications for prevention strategies. *J Med Econ* 2007;10:119–34
27. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 2002;90:1068–73.
28. Birck R, Krzossok S, Markowitz F, et al. Acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy: meta-analysis. *Lancet* 2003;362:598–603
29. Ling W, Zhaohui N, Ben H, Leyi G, Jianping L, Huili D, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephrol Clin Pract* 2008;108(3):c176–81.
30. Ferguson MA, Vaidya VS, Waikar SS, Collings FB, Sunderland KE, Gioules CJ, et al. Urinary liver-type fatty acid-binding protein predicts adverse outcomes in acute kidney injury. *Kidney Int.* 2010;77(8):708–14.

31. M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong, "Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, prevention," in *Side Effects of Radiographic Contrast Media*, M. Andreucci, R. Solomon, and A. Tasanarong, Eds., Special Issue BioMed Research International, 2014.

32. K. R. Thomson and D. K. Varma, "Safe use of radiographic contrast media," *Australian Prescriber*, vol. 33, no. 1, pp. 19–22, 2010.

33. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group, "KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury," *Kidney International*, vol. 2, pp. 1–138, 2012.

34. R. J. Solomon, M. K. Natarajan, S. Doucet et al., "Cardiac angiography in renally impaired patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease," *Circulation*, vol. 115, no. 25, pp. 3189–3196, 2007.

35. R. G. Cigarroa, R. A. Lange, R. H. Williams, and L. D. Hillis, "Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease," *The American Journal of Medicine*, vol. 86, no. 6, pp. 649–652, 1989.

36. W. K. Laskey, C. Jenkins, F. Selzer et al., "Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 50, no. 7, pp. 584–590, 2007.

37. H. S. Gurm, S. R. Dixon, D. E. Smith et al., "Renal function based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 58, no. 9, pp. 907–914, 2011.

38. L. Kabasakal, A. O. S. ehirli, S. C. etinel, E. Cikler, N. Gedik, and G. S. ener, "Mesna (2-mercaptoethane sulfonate) prevents ischemia/reperfusion induced renal oxidative damage in rats," *Life Sciences*, vol. 75, no. 19, pp. 2329–2340, 2004.

39. U. Ludwig, M. K. Riedel, M. Backes, A. Imhof, R. Muehe, and F. Keller, "MESNA (sodium 2-mercaptoethanesulfonate) for prevention of contrast medium-induced nephrotoxicity—controlled trial," *Clinical Nephrology*, vol. 75, no. 4, pp. 302–308, 2011.

40. K. Spargias, E. Alexopoulos, S. Kyrzopoulos et al., "Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention," *Circulation*, vol. 110, no. 18, pp. 2837–2842, 2004.

41. E. Alexopoulos, K. Spargias, S. Kyrzopoulos et al., "Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic lowosmolar versus iso-osmolar contrast media," *American Journal of the Medical Sciences*, vol. 339, no. 1, pp. 25–30, 2010.

41. U. Sadat, A. Usman, J. H. Gillard, and J. R. Boyle, "Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography: a systematic review with meta-analysis of randomized, controlled trials," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 62, pp. 2167–2175, 2013.

42. A. Boscheri, C. Weinbrenner, B. Botzek, K. Reynen, E. Kuhlisch, and R. H. Strasser, "Failure of ascorbic acid to prevent contrast media induced nephropathy in patients with renal dysfunction," *Clinical Nephrology*, vol. 68, no. 5, pp. 279–286, 2007.
43. A. Tasanarong, A. Vohakiat, P. Hutayanon, and D. Piyayotai, "New strategy of α - and γ -tocopherol to prevent contrast induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 28, no. 2, pp. 337–344, 2013.
44. O. Toprak, M. Cirit, M. Tanrisev et al., "Preventive effect of nebivolol on contrast-induced nephropathy in rats," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 23, no. 3, pp. 853–859, 2008.
45. O. Günebakmaz, M. G. Kaya, F. Koc et al., "Does nebivolol prevent contrast-induced nephropathy in humans?" *Clinical Cardiology*, vol. 35, no. 4, pp. 250–254, 2012.
46. M. Andreucci, "[Statins in CIN: a problem at least partly solved?]," *Giornale Italiano di Nefrologia*, vol. 30, no. 3, 2013.
47. S. Khanal, N. Attallah, D. E. Smith et al., "Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions," *American Journal of Medicine*, vol. 118, no. 8, pp. 843–849, 2005.
48. G. Patti, A. Nusca, M. Chello et al., "Usefulness of statin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy and to improve long-term outcome in patients undergoing percutaneous coronary intervention," *American Journal of Cardiology*, vol. 101, no. 3, pp. 279–285, 2008.
49. B. C. Zhang, W. M. Li, and Y. W. Xu, "High-dose statin pretreatment for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis," *Canadian Journal of Cardiology*, vol. 27, no. 6, pp. 851–858, 2011.
50. M. Leoncini, A. Toso, M. Maioli, F. Tropeano, and F. Bellandi, "Statin treatment before percutaneous coronary intervention," *Journal of Thoracic Disease*, vol. 5, no. 3, pp. 335–342, 2013.
51. Windecker S, Kolh P, Alfonso F, et al. ESC/ EACTS guidelines on myocardial revascularization: the task force on myocardial revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). *Eur Heart J*. 2014;35:2541–2619.
52. F. Ribichini, A. Gambaro, M. Pighi et al., "Effects of prednisone on biomarkers of tubular damage induced by radiocontrast in interventional cardiology," *Journal of Nephrology*, vol. 26, no. 3, pp. 586–593, 2013.
53. J. M. Weinstein, S. Heyman, and M. Brezis, "Potential deleterious effect of furosemide in radiocontrast nephropathy," *Nephron*, vol. 62, no. 4, pp. 413–415, 1992.
54. B. R. C. Kurnik, R. L. Allgren, F. C. Center, R. J. Solomon, E. R. Bates, and L. S. Weisberg, "Prospective study of atrial natriuretic peptide for the prevention of

radiocontrast-induced nephropathy,” *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 31, no.4, pp. 674–680, 1998.

55. D. Yang, R. Jia, and J. Tan, “Na[±]/Ca^{2±} exchange inhibitor, KB-R7943, attenuates contrast-induced acute kidney injury,” *Journal of Nephrology*, vol. 26, pp. 877–885, 2013.

56. D. Russo, A. Testa, L. D. Volpe, and G. Sansone, “Randomised prospective study on renal effects of two different contrast media in humans: protective role of a calcium channel blocker,” *Nephron*, vol. 55, no. 3, pp. 254–257, 1990

57. C.M. Erley, S.H.Duda,S.Schlepkowet al., “Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application,” *Kidney International*, vol. 45, no. 5, pp. 1425–1431, 1994.

58. C. M. Erley, S. H. Duda, D. Rehfuss et al., “Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 14, no. 5, pp. 1146–1149, 1999.

59. R. E. Katholi, G. J. Taylor,W. P. McCann et al., “Nephrotoxicity fromcontrast media: attenuation with theophylline,” *Radiology*, vol. 195, no. 1, pp. 17–22, 1995.

60. W. Huber, K. Ilgmann, M. Page et al., “Effect of theophyllineon contrast material-induced ephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, doubleblinded study,” *Radiology*, vol. 223, no. 3, pp. 772–779, 2002.

61. A. S. Abizaid, C. E. Clark, G. S. Mintz et al., “Effects of dopamine and aminophylline on contrast-induced acute renal failure after coronary angioplasty in patients with preexisting renal insufficiency,” *American Journal of Cardiology*, vol. 83, no.2, pp. 260–263, 1999.

62. N. W. Shammash, M. J. Kapalis, M. Harris, D. McKinney, and E. P. Coyne, “Aminophylline does not protect against radiocontrast nephropathy in patients undergoing percutaneous angiographic procedures,” *Journal of Invasive Cardiology*, vol. 13, no. 11, pp. 738–740, 2001.

63. Gouyon JB, Guignard JP. Theophylline prevents the hypoxemia-induced renal hemodynamics changes in rabbits. *Kidney Int* 1988;33:1078-1083

64. S. Allaqaband, R. Tumuluri, A. M. Malik et al., “Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy,” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 57, no. 3, pp. 279–283, 2002

65. I. Goldenberg, M. Shechter, S. Matetzky et al., “Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography: a randomized controlled trial and review of the current literature,” *European Heart Journal*, vol. 25, no. 3, pp. 212–218, 2004.

66. F. Ferrario, M. T. Barone, G. Landoni et al., “Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy—a randomized controlled study,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 10, pp. 3103–3107, 2009.

67. D. Fliser, M. Laville, A. Covic et al., “A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 12, pp. 4263–4272, 2012
68. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: The Poseidon randomised controlled trial. *Lancet* 2014;383:1814–23
69. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011;124(11):1260-9
70. Hausenloy DJ, Yellon DM. Preconditioning and postconditioning: underlying mechanisms and clinical application. *Atherosclerosis* 2009;204:334–41
71. S. N. Heyman, S. Rosen, M. Khamaisi, J. Idee, and C. Rosenberger, “Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy,” *Investigative Radiology*, vol. 45, no. 4, pp. 188–195, 2010.
72. R. Safirstein, L. Andrade, and J. M. Vieira, “Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents—a new use for an old drug,” *The New England Journal of Medicine*, vol. 343, no. 3, pp. 210–212, 2000.
73. H. C. Lee, S. H. Sheu, I. H. Liu et al., “Impact of short-duration administration of N-acetylcysteine, probucol and ascorbic acid on contrast-induced cytotoxicity,” *Journal of Nephrology*, vol. 25, no. 1, pp. 56–62, 2012.
74. M. From, B. J. Bartholmai, A. W. Williams, S. S. Cha, A. Pflueger, and F. S. McDonald, “Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: a retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic,” *Clinical Journal of the American Society of Nephrology*, vol. 3, no. 1, pp. 10–18, 2008.
75. C. Briguori, A. Colombo, A. Violante et al., “Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity,” *European Heart Journal*, vol. 25, no. 3, pp. 206–211, 2004.
76. S. Allaqaband, R. Tumuluri, A. M. Malik et al., “Prospective randomized study of N-acetylcysteine, fenoldopam, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy,” *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, vol. 57, no. 3, pp. 279–283, 2002
77. I. Goldenberg, M. Shechter, S. Matetzky et al., “Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography: a randomized controlled trial and review of the current literature,” *European Heart Journal*, vol. 25, no. 3, pp. 212–218, 2004.
78. F. Ferrario, M. T. Barone, G. Landoni et al., “Acetylcysteine and non-ionic isosmolar contrast-induced nephropathy—a randomized controlled study,” *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 24, no. 10, pp. 3103–3107, 2009.

79. N. Pannu, B. Manns, H. Lee, and M. Tonelli, "Systematic review of the impact of N-acetylcysteine on contrast nephropathy," *Kidney International*, vol. 65, no. 4, pp. 1366–1374, 2004.

80. H. S. Gurm, D. E. Smith, O. Berwanger et al., "Contemporary use and effectiveness of n-acetylcysteine in preventing contrast-induced nephropathy among patients undergoing percutaneous coronary intervention," *JACC: Cardiovascular Interventions*, vol. 5, no. 1, pp. 98–104, 2012.

81. C. S. R. Baker, A. Wragg, S. Kumar, R. de Palma, L. R. I. Baker, and C. J. Knight, "A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 41, no. 12, pp. 2114–2118, 2003

82. Michele Andreucci, Richard Solomon, and Adis Tasanarong. "Side Effects of Radiographic Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors, and Prevention" *BioMed Research International* Volume 2014, Article ID 741018, 20 pages

83. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. . 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation*. 2011;124:e574–e651.

84. D. Fliser, M. Laville, A. Covic et al., "A European Renal Best Practice (ERBP) position statement on the Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) clinical practice guidelines on acute kidney injury: part 1: definitions, conservative management and contrast-induced nephropathy," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 27, no. 12, pp. 4263–4272, 2012.

85. R. Solomon and H. L. Dauerman, "Contrast-induced acute kidney injury," *Circulation*, vol. 122, no. 23, pp. 2451–2455, 2010.

86. Lameire *et al* for the KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2)..*Critical Care* 2013, **17**:205

87. G. Marenzi, C. Ferrari, I. Marana et al., "Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (induced diuresis with matched hydration compared to standard hydration for contrast induced nephropathy prevention) trial," *JACC: Cardiovascular Interventions*, vol. 5, no.1, pp. 90–97, 2012.

88. Briguori C, Visconti G, Donahue M, et al. RenalGuard system in high-risk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Am Heart J* 2016;173:67-76.

89. G. J. Merten, W. P. Burgess, L. V. Gray et al., "Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial," *Journal of the American Medical Association*, vol. 291, no. 19, pp. 2328–2334, 2004

90. Whittaker P, Przyklenk K. Remote-conditioning ischemia provides a potential approach to mitigate contrast medium-induced reduction in kidney function: a retrospective observational cohort study. *Cardiology* 2011;119:145–50.

91. Deftereos S, Giannopoulos G, Tzalamouras V, et al. Renoprotective effect of remote ischemic post-conditioning by intermittent balloon inflations in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol* 2013;61:1949–55.

92. Duffy SJ, Ruygrok P, Juergens CP, et al. Removal of contrast media from the coronary sinus attenuates renal injury after coronary angiography and intervention. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:525–6.

93. Minsinger KD, Kassis HM, Block CA, et al. Meta-analysis of the effect of automated contrast injection devices versus manual injection and contrast volume on risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2014;113:49–53.

94. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast Media Safety Committee of the European Society of Urogenital R. Dialysis and contrast media. *Eur Radiol* 2002;12:3026–30.