

Katarzyna Jobs, Anna Jung

Received: 28.01.2010

Accepted: 11.02.2010

Published: 30.06.2010

Nefropatia pokontrastowa

Contrast-induced nephropathy

Klinika Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego, Warszawa.

Kierownik: prof. dr hab. n. med. Anna Jung

Adres do korespondencji: Katarzyna Jobs, ul. Żelazna 82/84 m. 15, 00-894 Warszawa, tel.: 0 604 410 304, e-mail: kjobs@wim.mil.pl

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Nefropatia pokontrastowa (NK) jest znanym powikłaniem stosowania dożylnych środków kontrastowych. Możemy ją zdefiniować jako pojawienie się cech ostrego uszkodzenia nerek (AKI) *de novo* lub pogorszenie się funkcji nerek u pacjenta z przewlekłą chorobą nerek (PChN) po podaniu radiologicznego środka cieniującego. Uszkodzenie funkcji nerek tego typu przebiega zwykle bez skąpomoczu i wyraźnych objawów klinicznych, może jednak znacząco wpływać na dalsze losy chorego. W populacji ogólnej częstość występowania nefropatii pokontrastowej jest niska – odnotowywana jest u około 1% chorych poddawanych procedurom z użyciem kontrastu dożylnego. Sytuacja zmienia się w przypadku pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka – w tej szczególnej populacji NK może pojawić się z częstością sięgającą 50%. Nefropatia pokontrastowa stanowi trzecią w kolejności przyczynę epizodów ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów hospitalizowanych. Wpływa znacząco na chorobowość, śmiertelność oraz długość pobytu w szpitalu. Przyczyny powstawania NK nie są w pełni jasne. Przy wykonywaniu większości badań i procedur używane są jodowe środki kontrastowe. Do diagnostyki przy zastosowaniu techniki rezonansu magnetycznego (MR) używane są z kolei związki chelatowe gadolinu. W przypadku wystąpienia nefropatii kontrastowej nie dysponujemy żadnymi specyficznymi metodami leczenia. W związku z tym najważniejszym sposobem postępowania przy zagrożeniu wystąpieniem NK jest postępowanie prewencyjne. U pacjentów z prawidłową czynnością nerek sprowadza się ono do dbałości o prawidłowe nawodnienie. Artykuł prezentuje sposoby postępowania w przypadku konieczności podania dożylnego środka cieniującego u chorych obarczonych czynnikami ryzyka.

Słowa kluczowe: nefropatia pokontrastowa, kontrast jodowy, gadolin, ostre uszkodzenie nerek, zapobieganie

Summary

Contrast-induced nephropathy (CIN) is a well known side-effect of the administration of radiocontrast media. It could be defined as occurrence of signs of acute kidney injury *de novo*, or worsening of renal function in patient with chronic kidney disease, after administration of IV contrast. Its clinical manifestation is often poor, usually reversible, but it can lead to serious adverse outcomes. In general population CIN occurs with 1% frequency. In case of patients with risk factors its frequency rise up to 50%. It is the third leading cause of acute kidney injury in hospitalised patients and substantially increases mortality, morbidity and length of hospitalisation. Direct pathophysiological mechanisms of CIN are not well known. In most cases of contrast administration we use iodinated agents. In MR imaging gadolinium based agents are used. There is no specific treatment of CIN. The best mode of proceeding is prevention. In patients with normal renal function we should simply avoid volume depletion. We present here a variety of preventive measures in patients with CIN risk factors.

Key words: contrast-induced nephropathy, iodinated radiocontrast agents, gadolinium, acute kidney injury, prevention

Nefropatia pokontrastowa (NK) jest znanym powikłaniem stosowania dożylnych środków kontrastowych. Można ją zdefiniować jako pojawienie się cech ostrego uszkodzenia nerek (AKI) *de novo* lub pogorszenie się funkcji nerek u pacjenta z przewlekłą chorobą nerek (PChN) po podaniu radiologicznego środka cieniującego. Za warunek postawienia diagnozy NK przyjmuje się brak innych przyczyn pogorszenia czynności nerek. Kryterium rozpoznania stanowi wzrost stężenia kreatyniny o 0,5 mg/dl ($44,2 \mu\text{mol/dl}$) lub o 25% w stosunku do wartości wyjściowej w ciągu 48 do 72 godzin po podaniu radiokontrastu. Wzrost kreatyninemia jest zwykle odwracalny, rozpoczyna się mniej więcej po 24 godzinach od zadziałania bodźca i normalizuje w czasie do 10 dni^(1,2). Uszkodzenie funkcji nerek tego typu przebiega zazwyczaj bez skąpomoczu i wyraźnych objawów klinicznych, może jednak znacząco wpływać na dalsze losy chorego.

WYSTĘPOWANIE

W populacji ogólnej częstość występowania nefropatii pokontrastowej jest niska, odnotowywana jest bowiem u około 1% chorych poddawanych procedurom z użyciem kontrastu dożylnego. Sytuacja zmienia się w przypadku pacjentów obarczonych czynnikami ryzyka – w tej szczególnej populacji NK może się pojawić z częstością sięgającą 50%^(1,3). Za czynniki ryzyka ze strony pacjenta uważa się przewlekłą chorobę nerek w stadium 3. i wyższych, nefropatię cukrzycową, niewydolność serca, szpiczaka mnogiego, ale także odwodnienie i powtarzanie badań lub zabiegów z użyciem środków kontrastowych częściej niż co 48 godzin. Do czynników ryzyka związanych z samą procedurą zaliczamy rodzaj i dawkę użytego środka kontrastowego. Niebezpieczeństwo wystąpienia powikłania jest szczególnie wysokie przy nałożeniu się kilku czynników ryzyka^(1,4). Wyliczono, że nefropatia pokontrastowa stanowi trzecią w kolejności przyczynę epizodów ostrego uszkodzenia nerek u pacjentów hospitalizowanych. Wpływa znacząco na chorobowość, śmiertelność oraz długość trwania hospitalizacji^(2,5).

PATOGENEZA

Przyczyny powstawania nefropatii pokontrastowej nie są do końca poznane. Wiadomo, że podanie dożylnego środka kontrastowego może wywołać ostre uszkodzenie cewek nerkowych. Odpowiedzialne za to wydaje się współistnienie dwóch zjawisk: niedokrwienia związanego ze skurczem naczyń krwionośnych i bezpośredniego toksycznego oddziaływania kontrastu na komórki cewek. Przejawia się ono zwiększeniem stężenia adenozyyny i endoteliny o właściwościach naczyniokurczących, z jednoczesnym zmniejszeniem stężeń działających naczyniorozszerzająco tlenu azotu i prostacykliny.

Wydaje się, iż dodatkową przyczyną wystąpienia niedokrwienia jest utrudniony przepływ krwi o zwiększonej kontrastem lepkości w długich i wąskich naczyniach prostych nerek. Wreszcie środki kontrastowe generują powstawanie wolnych rodników tlenowych, które uszkadzają tkanki^(1,6).

TYPY ŚRODKÓW KONTRASTOWYCH

Przy wykonywaniu większości badań i procedur używane są jodowe środki kontrastowe^(1,4). Alternatywę dla ich stosowania stanowi dwutlenek węgla, który może być stosowany sam lub z dodatkiem niewielkich ilości kontrastu jodowego. Użycie tego środka nie jest powszechnie, gdyż niesie ze sobą niebezpieczeństwo neurotoksyczności. Próby z jego stosowaniem ograniczają się do takich badań, jak angiografia subtrakcyjna, ale tylko dla obrazowania obszarów położonych poniżej przepony⁽⁴⁾.

Do diagnostyki przy zastosowaniu techniki rezonansu magnetycznego (MR) używane są z kolei związki chelatowe gadolinu⁽⁷⁾.

Znane są trzy typy jodowych środków kontrastowych:

1. jonowe monomery wysokoosmolalne, tak zwane środki pierwszej generacji. Są one wysokohyperosmolalne w stosunku do osmolalności osocza: 1400-1800 mOsm/kg H_2O . Aktualnie ten typ środków kontrastowych nie powinien już być używany;
2. monomeryczne środki niejonowe drugiej generacji o osmolalności 500-850 mOsm/kg H_2O . Określa się je mianem hipoosmolalnych. Takim środkiem jest powszechnie obecnie używany joheksol;
3. dimeryczne substancje izoosmolalne o osmolalności 290 mOsm/kg H_2O . Znanym i będącym w użyciu przykładem tego typu kontrastu jest jodiksanol.

Wiadomo, iż używanie nisko- i izoosmolalnych środków zmniejszyło ilość incydentów ostrego uszkodzenia nerek u obarczonych czynnikami ryzyka pacjentów. Nie jest natomiast jak dotąd pewne, czy jedne mają przewagę nad drugimi^(4,8).

Przeciętnie stosowaną dawką jodowych środków kontrastowych jest 1-1,5 ml na kilogram masy ciała pacjenta. Największe dawki stosuje się podczas koronarografii – wynoszą one 5 ml/kg/stężenie kreatyniny w surowicy pacjenta, nie mogą być wyższe niż 300 ml^(1,4).

Związki chelatowe gadolinu są, jak już wspomniano, używane do badań techniką rezonansu magnetycznego⁽⁷⁾. Gadolin jest metalem z grupy lantanowców, silnie toksycznym w postaci wolnej. Połączenie jonu gadolinowego ze związkami chelatującymi zmniejsza znacznie jego toksyczność. U osób z prawidłową czynnością nerek chelaty gadolinu są szybko i całkowicie wydalone z organizmu. Ich okres półtrwania wynosi średnio 1,5 godziny.

Na terenie Polski dopuszczono do obrotu sześć związków gadolinu: kwas gadopentetowy, gadoteridol,

gadodiamid, gadobenian, gadobutrol i gadoksetynian. Najczęściej używany jest gadodiamid (preparat znany pod nazwą Omniscan).

Dawką kontrastów zawierających związki gadolinu jest 0,1 mmol/kg m.c./1,73 m²⁽⁷⁾.

ZAPOBIEGANIE NEFROPATII POKONTRASTOWEJ

W przypadku wystąpienia nefropatii pokontrastowej nie dysponujemy żadnymi specyficznymi metodami leczniczymi. Leczenie, jak w każdym przypadku ostrej martwicy cewek nerkowych, sprowadza się głównie do utrzymywania równowagi płynowej i elektrolitowej pacjenta. W związku z tym najważniejszym sposobem postępowania przy zagrożeniu wystąpieniem nefropatii pokontrastowej jest postępowanie prewencyjne. U chorych z prawidłową czynnością nerek sprowadza się ono do dbałości o prawidłowe nawodnienie^(1,4,8).

Niedawno na stronie internetowej www.uptodate.com pojawiło się opracowanie autorstwa Rudnicka i Tumlina pt.: *Prevention of radiocontrast media-induced acute kidney injury (acute renal failure)*, które w jasny i pełny sposób określa zasady bezpieczeństwa badań i procedur z użyciem dożylnych środków kontrastowych⁽⁴⁾. Za pacjentów z grupy podwyższonego ryzyka autorzy uważają chorych ze stężeniem kreatyniny w surowicy >1,5 mg/dl (132 μmol/l) lub GFR <60 ml/min/1,73 m², szczególnie pacjentów z nefropatią cukrzycową. Ustalono następujące zasady postępowania:

1. Jeśli jest to możliwe, należy zastąpić badania z użyciem dożylnych środków kontrastowych badaniem USG, MR lub TK bez stosowania kontrastu.
2. Nie należy używać środków wysokoosmolalnych (1400-1800 mOsm/kg H₂O).
3. Sugeruje się używanie raczej środków izo- (290 mOsm/kg H₂O) niż hipoosmolalnych (500-800 mOsm/kg H₂O).
4. Należy używać najniższych możliwych dawek kontrastu i unikać częstego powtarzania badań lub procedur. Za częste autorzy uważają powtarzanie w odstępach krótszych niż 48 godzin.
5. Nie należy dopuszczać do odwodnienia pacjenta.
6. W okresie poprzedzającym i następującym po badaniu nie należy używać leków z grupy niesterydowych przeciwzapalnych (NLPZ).
7. Jeżeli nie występują przeciwwskazania, należy drogą dożylną podać izotoniczne płyny przed podaniem i w ciągu kilku godzin od podania środka kontrastowego. Optymalny rodzaj płynu i czas podawania nie zostały jak dotychczas określone. Cytowani autorzy sugerują raczej izotoniczny roztwór wodorowęglanów niż izotoniczny roztwór soli. Proponowany schemat postępowania to dożylny bolus z 3 ml/kg m.c. izotonicznego roztworu wodorowęglanów na godzinę przed procedurą oraz

kontynuacja dożylnego nawadniania w dawce 1 ml/kg/godz. przez następne 6 godzin. Roztwór można przygotować, dodając 150 mEq dwuwęglanu sodu (trzy 50 ml ampułki roztworu dwuwęglanu 1 mEq/1 ml) do 850 ml 5% glukozy. Alternatywnie można zastosować 0,9% NaCl dożylnie w dawce 1 ml/kg m.c./godz. na 2 lub lepiej 6-12 godzin przed procedurą i kontynuować podaż dożylną przez następne 6-12 godzin. Nawadnianie powinno trwać dłużej u pacjentów z bardziej zaawansowaną niedomogą nerek.

8. Mimo sprzecznych danych na temat jej przydatności^(4,9) autorzy zalecają zastosowanie acetylocysteiny w dawce 600-1200 mg 2 razy dziennie i podanie jej w dniu poprzedzającym oraz w dniu wykonania procedury.
9. Nie zaleca się profilaktycznego stosowania mannitolu ani diuretyków.
10. W przypadku pacjentów będących w 3. i 4. stadium przewlekłej choroby nerek nie zaleca się wykonywania po podaniu kontrastu zabiegu hemodializy ani hemofiltracji.
11. W przypadku pacjentów w 5. stadium przewlekłej choroby nerek po podaniu kontrastu należy wykonać zabieg hemodializy, o ile dysponują oni czynnym dostępem (przetoka lub cewnik do hemodializy). Nie rekomenduje się zakładania dostępu jedynie z powodu wykonywania procedury z użyciem kontrastu dożylnego.

W Polsce ukazał się dokument zatytułowany: *Stanowisko grupy ekspertów dotyczące diagnostyki obrazowej i wskazań do wykonywania zabiegów przezskórnej angioplastyki zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym* przyjęty przez Polskie Towarzystwo Nadciśnienia Tętniczego i Polskie Towarzystwo Nefrologiczne, który określa zasady zapobiegania wystąpieniu nefropatii pokontrastowej⁽¹⁰⁾. Zaleca się w nim dbałość o dobre nawodnienie chorego, sugerując spożycie 1-1,5 l płynów w ciągu 12 godzin poprzedzających procedurę i podobną ilość płynów w ciągu następnych 12 godzin. Jeśli płyny mają być przetaczane dożylnie, sugeruje się 0,9% NaCl. U pacjentów wysokiego ryzyka autorzy proponują rozważenie podania acetylocysteiny w dawce 2 razy 600 mg. Za skuteczne uważa się także stosowanie wodorowęglanu sodu w dawce około 100 mmol na godzinę przed zabiegiem i przez 6 godzin po jego wykonaniu.

DZIAŁANIA NIEPOŻĄDANE CHELATÓW GADOLINU

Ten szczególny rodzaj dożylnych środków kontrastowych był do niedawna uważany za bezpieczny. W 2003 roku Sam po raz pierwszy opisał ich nefrotoksyczne działanie⁽⁷⁾. W biopsjach nerki pobranych od chorych stwierdzono obecność ostrej martwicy cewek i obraz

ten był zbliżony do widywanego w przypadku nefropatii po podaniu kontrastu jodowego. Stwierdzono, że ryzyko wystąpienia nefrotoksyczności zależy od dawki środka kontrastowego i czynności nerek poddanego jego działaniu pacjenta^(7,11).

Środki kontrastowe oparte na chelatach gadolinu wiążą się jednak także z zagrożeniem innym poważnym powikłaniem. W ostatnich latach rozpoznano i opisano zjawisko nazwane nekropochodnym zwłóknieniem układowym (*nephrogenic systemic fibrosis*, NSF). Jest to powikłanie polegające na postępującym włóknieniu skóry i narządów wewnętrznych – wątroby, serca, płuc, przepony i mięśni szkieletowych. Stwierdzono, że jego ryzyko rośnie wprost proporcjonalnie do stopnia uszkodzenia nerek chorego poddanego badaniu z użyciem gadolinowych kontrastów. Do czynników ryzyka wystąpienia NSF należą ponadto: obecność ognisk zapalnych, stosowanie wysokich dawek erytropoetyny, zakrzepica żył głębokich i zaburzenia krzepnięcia, hemosyderoza, wtórna nadczynność przytarczyc, niedoczynność tarczycy i obecność przeciwciał antykardiolipinowych. Ryzyko powikłania jest również proporcjonalne do wielkości dawki środka kontrastowego i częstości wykonywania badań. W patogenezie NSF bierze się pod uwagę bezpośredni toksyczny wpływ na tkanki jonu gadolinu uwolnionego ze związku chelatowego. Zjawisko wiąże się z faktem, iż o ile u człowieka z całkowicie wydolnymi nerkami czas półtrwania preparatu wynosi około 1,5 godziny, o tyle u chorego z 5. stadium PChN czas ten wydłuża się do 34,3 godzin. Nekropochodne zwłóknienie układowe może pojawić się w różnym czasie po podaniu gadolinowego kontrastu. Opisywano jego wystąpienie po 2-75 dniach. U około 5% chorych przybiera postać piorunującą. Potwierdzeniem rozpoznania w przypadku podejrzenia tego powikłania jest biopsja skóry. Niestety, nie istnieją jak dotychczas skuteczne metody leczenia. Choroba może prowadzić do śmierci w mechanizmie niewydolności oddechowej.

Innym powikłaniem po zastosowaniu gadolinowych środków kontrastowych jest hipokalcemia rzekoma. Zjawisko może trwać od kilku godzin do ponad 4 dni. W tym czasie nie należy chorym oznaczać stężenia wapnia, aby mylna interpretacja wyników nie wpłynęła na zmianę ustalonego wcześniej leczenia⁽⁷⁾.

PROBLEM NEFROPATII POKONTRASTOWEJ W NAJNOWSZYCH DONIESIENIACH

Okołożabiegowe nawodnienie i podawanie jak najmniejszych dawek środków kontrastowych stanowi powszechnie akceptowaną metodę zapobiegania rozwojowi NK. W praktyce stopień jej wykorzystania jest stanowczo niezadowolający. W badaniu Weisborda i wsp.⁽⁸⁾ wśród badanej populacji z przesączaniem

kłębuszkowym poniżej 60 ml/min/1,73 m² jedynie 43% przed wykonaniem planowej procedury otrzymało płyn drogą dożylną.

Nie ustalono dotychczas, który z jodowych środków kontrastowych powoduje najmniej niekorzystnych efektów ubocznych. Mimo że spotyka się w piśmiennictwie zalecenia, aby stosować raczej środki izoosmotyczne, nie udowodniono ponad wszelką wątpliwość ich przewagi nad środkami niskoosmolalnymi. W pracy Kuhna i wsp.⁽⁸⁾ autorzy podają równą częstość nefropatii pokontrastowej po obu grupach preparatów.

Standardu nie opracowano także dla metody podawania środków kontrastowych przed wystąpieniem powikłania. Zwolenników nawadniania dożylnego przy użyciu wodorowęglanu sodu jest podobnie wielu jak propagatorów nawadniania chlorkiem sodu. W pracy El-Hajjara i wsp.⁽⁸⁾ autorzy wskazują na bardzo mały procent pacjentów z NK (1,75%) wśród chorych z przewlekłą chorobą nerek (stężenie kreatyniny w surowicy 1,5-2,5 mg/dl) poddawanych badaniom tętnic obwodowych lub koronarografii, którym podano izoosmolalny kontrast oraz acetylocysteinę i wodorowęglan sodu. W pracy Brara i wsp.⁽⁸⁾ obserwowano z kolei większą częstość NK u pacjentów po podaniu dożylnym wodorowęglanu sodu niż u nawadnianych 0,9% roztworem chlorku sodu.

W opinii z pracy Kane'a i wsp.⁽⁸⁾ „im mniej dożylnego kontrastu, tym lepiej”. Autorzy stwierdzają, iż częstość nefropatii pokontrastowej była wprost proporcjonalna do objętości podanego kontrastu, a narastający iloraz szans rozwoju powikłania towarzyszył każdemu dodatkowym 20 cm³ zastosowanego środka. Ponadto odnotowano, że u osób, u których rozwinęła się NK, w ciągu roku leczenia dializami wymagało 53,6% chorych, a w grupie bez tego powikłania do leczenia nerko zastępczego zakwalifikowano jedynie 5,7%.

Według przyjętych kryteriów rozpoznawania nefropatii pokontrastowej pogorszenie czynności nerek diagnozujemy na podstawie wzrostu stężenia kreatyniny w surowicy chorego. Wiadomo jednak, że kreatyninemiar narasta stosunkowo wolno po zadziałaniu czynnika szkodliwego. Stąd rozpoznanie ustalane jest po 48-72 godzinach, choć mówi się jednocześnie, iż proces uszkodzenia cewek nerkowych rozpoczyna się już po dobie, a być może znacznie wcześniej. W ostatnich latach pojawiły się nowe markery ostrego uszkodzenia kanalik nerkowego o dobrych parametrach czułości i swoistości⁽¹²⁾. Należą do nich ludzka obojętnochłonna lipokalina (NGAL), interleukina 18 (IL-18) oraz cząstka KIM-1 (*kidney injury molecule 1*). Ich stężenie w surowicy i/lub moczu rośnie już w kilka godzin po zadziałaniu czynnika szkodliwego. Kolejną możliwością monitorowania zagrożenia nefropatią pokontrastową jest użycie proteomiki dla określenia innych niż czynność nerek czynników ryzyka⁽¹³⁾. Być może określony skład białek w moczu zwiększa u niektórych chorych ryzyko wystąpienia tego powikłania.

Użycie nowych parametrów do monitorowania ryzyka wystąpienia nefropatii pokontraktowej stwarza perspektywę dokładniejszego poznania zjawiska, a także ustalenia kanonu postępowania w celu jego zapobiegania.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Niemczyk S., Giers K.: Nefropatia pokontrastowa. *Terapia* 2008; 11: 60-64.
2. Mitchell A.M., Jones A.E., Tumlin J.A. i wsp.: Incidence of contrasted-induced nephropathy after contrast-enhanced computed tomography in the outpatient setting. *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2010; 5: 4-9.
3. Sadowski E.A., Bennett L.K., Chan M.R. i wsp.: Nephrogenic systemic fibrosis: risk factors and incidence estimation. *Radiology* 2007; 243: 148-157.
4. Rudnick M.R., Tumlin J.A.: Prevention of radiocontrast media-induced acute kidney injury (acute renal failure). www.uptodate.com.
5. Kagan A., Sheikh-Hamad D.: Contrast-induced kidney injury: focus on modifiable risk factors and prophylactic strategies. *Clin. Cardiol.* 2010; 33: 62-66.
6. Patzer L.: Nephrotoxicity as a cause of acute kidney injury in children. *Pediatr. Nephrol.* 2008; 23: 2159-2173.
7. Witkiewicz J.: Czy stosowanie gadolinowych środków cieniujących u chorych z przewlekłą chorobą nerek jest bezpieczne? *Nefrol. Dial. Pol.* 2009; 13: 10-14.
8. Herzog C.A.: Choroby nerek w kardiologii. *Nefrologia i Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 3: 129-133.
9. Kinbara T., Hayano T., Ohtani N. i wsp.: Efficacy of N-acetylcysteine and aminophylline in preventing contrast-induced nephropathy. *J. Cardiol.* 2010; 55: 174-179.
10. Prejbisz A.: Stanowisko grupy ekspertów dotyczące diagnostyki obrazowej i wskazań do wykonywania zabiegów przezskórnej angioplastyki zwężenia tętnicy nerkowej u chorych z nadciśnieniem tętniczym. *Nadciśnienie Tętnicze* 2009; 13: 291-297.
11. Cowper S.E.: Nephrogenic systemic fibrosis: a review and exploration of the role of gadolinium. *Adv. Dermatol.* 2007; 23: 131-154.
12. Haase M., Bellomo R., Devarajan P. i wsp.: Accuracy of neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54: 1012-1024.
13. Bennett M.R., Ravipati N., Ross G. i wsp.: Using proteomics to identify preprocedural risk factors for contrast induced nephropathy. *Proteomics Clinical Applications* 2008; 2: 1058-1064.