

**Клінічні рекомендації Української асоціації нефрологів і фахівців з трансплантації нирки**

**«Контраст-асоційоване гостре пошкодження нирок»**

Склад експертної групи:

Колесник М.О. Керівник групи, заступник генерального директора з нефрології ДУ «ННЦХТ ім.О.Шалімова»

Члени експертної групи:

Костишев М. В. заступник генерального директора з наукової роботи, завідувач відділу променевої та функціональної діагностики ДУ «ННЦХТ ім. О. Шалімова»

Степанова Н. М. завідувач відділу нефрології та діалізу ДУ «ННЦХТ ім. О. Шалімова»

Шіфріс І. М. провідний науковий співробітник відділу еферентних технологій ДУ «ННЦХТ ім. О. Шалімова»

Зацаринний Р. А. завідувач відділу інтенсивної терапії ДУ «ННЦХТ ім. О. Шалімова»

**Вступ.** Йодовмісні контрастні речовини (ЙВКР) - одні з найпоширеніших лікарських засобів (ЛЗ), які застосовуються у медичній практиці з діагностичною чи інтервенційною метою [1].

Гостре пошкодження нирок (ГПН), що виникає після внутрішньосудинного введення ЙВКР, потенційно життєзагрозливий стан безпосередньо та асоціюється з підвищеним ризиком довгострокової смертності [2, 3, 4]. При цьому причинно-наслідковий зв'язок між застосуванням ЙВКР та ГПН (раніше контраст-індукована нефропатія – КІН) у кожному конкретному випадку верифікувати неможливо, тому пропонується використовувати термін контраст-асоційоване гостре пошкодження нирок (КА-ГПН), оскільки ГПН може бути викликане іншими причинами або їх поєднанням [5].

Очевидно, що створення клінічних рекомендацій щодо цієї теми потребує міждисциплінарної співпраці, оскільки як діагностичні, так і лікувальні процедури з контрастним підсиленням призначаються одними фахівцями, виконуються іншими, а у разі розвитку КА-ГПН виникає необхідність залучення нефрологів та/або інтенсivistів. В Україні існує нагальна необхідність інформування широкого лікарського загалу про суттєві зміни складових парадигми внутрішньосудинного застосування ЙВКР у клінічній практиці. У зв'язку з цим експертна група УАН і ФТН створила ці рекомендації щодо профілактики, діагностики та лікування КА-ГПН.

Перелік дефініцій, які використовуються у рекомендаціях, поданий в таблиці 1.

*Таблиця 1*

### **Визначення/Термінологія**

<b>Термін</b>	<b>Визначення</b>	<b>Коментар</b>
ГПН	Підвищення рівня креатиніну >26 мкмоль/л через 48 годин, АБО підвищення концентрації креатиніну на >50%, яке сформувалося протягом 7	Визначається на основі ШКФ СКД-ЕРІ з розподілом за ступенями тяжкості (додаток 1, табл.Д1)

	попередніх днів, АБО виділення сечі <0,5 мл/кг/год протягом 6–12 годин	
ХХН	Наявність критеріїв ХХН KDIGO або зниження рШКФ < 60 мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	Визначається на основі критеріїв ХХН KDIGO із розподілом за ступенем тяжкості за рівнем ШКФ СКD-EPI (додаток 1, табл. Д2, Д3)
КА-ГПН	ГПН, яке виникло після внутрішньосудинного застосування ЙВКР, але може мати й інші причини, такі як гострий тубулярний некроз, гострий інтерстиціальний нефрит, атеросемболічні захворювання або поєднуватися з якоюсь із інших патологій	Термін «асоційоване» підкреслює, що виникнення ГПН не можна визнати пов'язаним тільки з внутрішньосудинним введенням ЙВКР

*Примітки: ГПН, гостре пошкодження нирок; ЙВКР, йодовмісні контрастні речовини; КА-ГПН, контраст-асоційоване гостре пошкодження нирок; ХХН, хронічна хвороба нирок; ШКФ, швидкість клубочкової фільтрації*

**Скринінг.** Мета скринінгу - виявлення пацієнтів із ризиком зниження функції нирок (у тому числі формування КА-ГПН), після РКД, якому можна запобігти.

Накопичені протягом останнього часу дані дали можливість значно знизити рівень ризику виникнення КА-ГПН або прогресування ХХН, або ж ускладнення ХХН появою КА –ГПН, пов'язаного з використанням ЙВКР; і в той же час продемонстрований негативний клінічний вплив відтермінування ЙВКР-візуалізації або візуалізації, виконаної без ЙВКР [6, 7].

**Хронічна хвороба нирок.** Найважливішим прогностонегативним фактором КА-ГПН є наявність у хворого ХХН. Ризик виникнення КА-ГПН слід стратифікувати відповідно до рШКФ-EPI (табл. 2).

Таблиця 2

## Градація та стратифікація ризику КА-ГПН залежно від рШКФ-ЕРІ

Градація ризику КА-ГПН	Стратифікація ризику
рШКФ $\geq 60$ мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	Дуже низький ризик
рШКФ 59 – 45 мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	Низький ризик
рШКФ 44 – 30 мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	Середній ризик
рШКФ $< 30$ мл/хв/1,73м <sup>2</sup>	Високий ризик

Супутні захворювання, такі як діабет, застосування нефротоксичних ЛЗ, гіповолемія, застійна серцева недостатність (ЗСН), наявність однієї нирки, у тому числі трансплантованої, - фактор ризику КА-ГПН (табл. 3). Однак жоден із них не був незалежним від величини рШКФ [2, 8].

Таблиця 3

## Фактори ризику КА-ГПН

Немодифіковані	Модифіковані
ХХН (чим більша стадія, тим вищий ризик)	Гіпотензія
Сепсис	Тип та об'єм рентгенконтрасту
Цукровий діабет без або з ураженням нирок	Гіпоальбумінемія ( $< 35$ г/л)
Фракція викиду ЛШ $< 35\%$	Анемія (Ht $< 35\%$ )
Серцева недостатність (III-IV NYHA і/або набряк легень в анамнезі)	Гіперглікемія
Передуюче РКД, застосування нефротоксичних ЛЗ (ІАПФ, діуретики, НПЛЗ, аміноглікозиди, ванкоміцин та ін.)	Гіперурикемія
Гострий інфаркт міокарда	
Кардіогенний шок	
Трансплантована нирка	
Системні хвороби сполучної тканини та	

васкуліти	
Вік ( $\geq 75$ років)	

*Примітки: ІАПФ, інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту; ЛЗ, лікарські засоби; ЛШ, лівий шлуночок; НПЛЗ, нестероїдні протизапальні лікарські засоби, РКД, рентгенконтрастне дослідження; ХХН, хронічна хвороба нирок.*

Загалом хворі на ХХН з рШКФ  $>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> вважаються групами дуже низького, низького або середнього ризику (табл.2). Лише пацієнти з ХХН та рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>) і ті, у кого вже наявне ГПН, мають високий ризик подальшого погіршення функції нирок. Скринінг повинен встановити хворих з високим ризиком КА-ГПН для його профілактики до та після застосування ЙВКР.

**Амбулаторні пацієнти з відомою рШКФ:** якщо рШКФ відома, її слід використовувати для прийняття рішення щодо використання ЙВКР, якщо рШКФ невідома, а анамнез пацієнта вказує на захворювання нирок, її слід визначити. Для стабільного амбулаторного пацієнта рШКФ визначений протягом попередніх 3 місяців робоча група вважає прийнятним.

**Пацієнти екстреної медичної допомоги:** в умовах необхідності екстреної медичної допомоги детальний анамнез і рШКФ можуть бути недоступні. Слід спробувати визначити терміновість обстеження і прогноз для пацієнта у разі відтермінування дослідження для встановлення поточної функції нирок. Якщо у пацієнта життєзагрожуюча ситуація, не слід відмовлятися від обстеження з ЙВКР через побоювання КА-ГПН. Лікарі, які направляють пацієнта на дослідження або здійснюють його, повинні зважити переваги дослідження з контрастним підсиленням порівняно з ризиком розвитку КА-ГПН. Вважається, якщо ризик виникнення КА-ГПН від застосування ЙВКР несе більшу загрозу життю хворого, ніж відмова від нього, то слід розглянути використання інших методів візуалізації. Якщо ж інші методи візуалізації малоефективні у конкретному випадку, використання ЙВКР може бути найкращим варіантом для такого пацієнта.

Мета-аналіз літератури з невідкладної медицини та діагностики показує, що ризик розвитку КА-ГПН у таких умовах невисокий [9-11].

**Стационарні пацієнти:** робоча група рекомендує, щоб рішення про введення ЙВКР приймалося з урахуванням останньої рШКФ, отриманої не пізніше ніж за 7 днів до запланованого введення контрасту. Якщо рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або якщо є підозра на ГПН, лікар, який призначає дослідження пацієнту, повинен чітко вказати в направленні про його критичну необхідність для встановлення діагнозу та/або вибору методу лікування [12].

**Хворі на ГПН:** у пацієнтів з ГПН стратифікація ризику відповідно до функції нирок неможлива, оскільки визначення рШКФ є ненадійним [13]. Хоча пацієнти з ГПН можуть бути більш вразливими до КА-ГПН, ніж пацієнти без ГПН, контрольовані дослідження не повідомляють про цей ризик [5]. Тим не менш, у цих пацієнтів потенційний ризик погіршення перебігу ГПН слід співвіднести з користю уникнення введення ЙВКР. Щодо використання інтраартеріального введення контрасту у таких пацієнтів, хоча ризик погіршення перебігу ГПН може бути загалом вищим, застосування ЙВКР оправдане для здійснення діагностичних та/або лікувальних процедур, які потенційно можуть врятувати життя.

Таким чином, використання контрасту у пацієнтів із вже існуючим ГПН вимагає клінічної оцінки загальних ризиків, переваг та доступних альтернатив.

**Хворі на ХХН VD:** ЙВКР використовують для обстежень хворих на ХХН VD з анурією, оскільки ризик втрати функції нирок відсутній. Немає необхідності змінювати графік діалізу; діаліз виконується відповідно до заздалегідь визначеного графіку. Частина пацієнтів, які перебувають на ГД або ПД, мають резидуальну функцію нирок. Вважалося, що внутрішньосудинне введення ЙВКР може негативно вплинути на її рівень. Однак систематичний огляд досліджень [14] показує, що існує незначний вплив ЙВКР на залишкову функцію нирок (зважена різниця в середніх

значеннях  $-0,16$  мл/хв, 95% довірчий інтервал від  $-0,66$  до  $0,34$  мл/хв;  $P = 0,53$ ) [12].

Таким чином, наявність або відсутність резидуальної функції у хворих на ХХН VД не повинно впливати на рішення про використання у них ЙВКР.

**Безпека введення повторного контрасту.** Враховуючи відсутність доказів з цього питання, експертна група вважає доцільним уникати повторного внутрішньовенного або інтраартеріального застосування ЙВКР протягом 48 годин у разі планових досліджень у пацієнтів групи високого ризику КА-ГПН ( $\text{рШКФ} \leq 30$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ). Експертна група не рекомендує обмежувати повторні внутрішньовенні введення контрасту хворим у разі  $\text{рШКФ} \geq 30$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$  та відсутності ГПН. Експертна група не рекомендує відмовлятися від повторного введення ЙВКР для екстрених або госпіталізованих пацієнтів, якщо ситуація є загрозовою для життя, оскільки повторне введення ЙВКР може бути необхідним і виправданим для встановлення точного діагнозу та вибору лікування [5, 15, 16, 17].

**Інтраартеріальне введення контрасту.** Ризик КА-ГПН вищий за умови внутрішньоартеріального введення ЙВКР порівняно з його внутрішньовенним застосуванням ЙВКР [18]. Ризик КА-ГПН, перш за все у кардіологічних хворих, має бути оцінений з точки зору переваг запропонованого дослідження та ризиками, пов'язаними з альтернативною процедурою, яка не потребує інтраартеріального ЙВКР, якщо така існує. Для лікувальних інтервенцій, які потребують ЙВКР, альтернативи рідко доступні або клінічно прийнятні, і введення ЙВКР може бути необхідним навіть у ситуаціях високого ризику (наприклад, з  $\text{рШКФ} < 30$  мл/хв/ $1,73 \text{ м}^2$ ). Таке рішення має прийматися лікуючим лікарем після обговорення з пацієнтом, або сім'єю чи альтернативною особою, яка приймає рішення.

**Профілактичні заходи.** У пацієнтів з високим ризиком розвитку КА-ГПН важливо застосовувати профілактичні заходи, які базуються на доказах. Хоча запропоновано багато способів профілактики, єдиним доведеним

втручанням для запобігання КА-ГПН є адекватне збільшення внутрішньосудинного об'єму. За даними досліджень, профілактика, заснована на індивідуалізованому підході до гідратації, демонструє позитивні результати. Важливо також враховувати функціональний стан нирок пацієнта, що дозволить оптимізувати гідратаційні втручання (табл. 4, 5).

Таблиця 4

### Ефективні стратегії превенції КА-ГПН

Стратегія	Коментар
1. Парентеральна гідратація	Забезпечення адекватної внутрішньовенної гідратації перед і після введення ЙВКР
2. Оптимізація об'єму ЙВКР	Застосування оптимального об'єму ЙВКР
3. Врахування осмолярності ЙВКР	Перевага надається використанню низько або ізоосмолярних ЙВКР
4. Застосування РКЛЗ, які не містять йод	Використання РКЛЗ, які не містять йод
5. Відміна нефротоксичних лікарських засобів	Рекомендується відмінити прийом НПЛЗ, аміноглікозидів, амфотерицину В, високих доз петльових діуретиків, противірусних засобів; їх використання слід припинити принаймні за 2 доби до введення ЙВКР у пацієнтів з середнім або високим ризиком розвитку КА-ГПН.

*Примітки: КА-ГПН, контраст-асоційоване гостре пошкодження нирок; НПЛЗ, нестероїдні протизапальні лікарські засоби; РКЛЗ, рентгеноконтрастні лікарські засоби.*

Таблиця 5

### Стратифікація та превенція ризику КА-ГПН

Стратифікація ризику	Профілактика РКД
Дуже низький	Превентивні заходи без гідратації незалежно від шляху введення ЙВКР (табл. 4 п.2,3,4,5).



Низький ризик	Превентивні заходи без гідратації незалежно від шляху введення ЙВКР (табл. 4 п.2,3,4,5).
Середній ризик	Довенне введення ЙВКР – ентеральна або довенна гідратація (табл.6) за наявності показань.  Внутрішньоартеріальне введення – тільки довенна гідратація (табл.6) за наявності показань. Превентивні заходи (табл. 4 п.2,3,4,5).
Високий ризик	Довенна гідратація незалежно від шляху введення ЙВКР (табл.6). Превентивні заходи (табл. 4 п.2, 3,4,5).

**Гідратація:** Є достатньо доказів високої якості, що у пацієнтів із рШКФ  $>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, яким внутрішньосудинно застосовували ЙВКР, становлена незначна користь від внутрішньовенної гідратації порівняно з відсутністю гідратації [19, 20]. Немає достатніх доказів на підтримку або спростування поточної широко поширеної практики гідратації (в/в або пероральної) у разі рШКФ  $\geq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Докази, що пероральна гідратація може бути такою ж ефективною, як і внутрішньовенна гідратація низької якості [21]. Бракує доказів, які б підтверджували або спростовували використання гідратації для профілактики КА-ГПН у пацієнтів із високим ризиком (рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>). Однак, робоча група рекомендує виконувати внутрішньовенну гідратацію до та після внутрішньосудинного введення ЙВКР (особливо інтраартеріального) за рШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, об'єм та тривалість якої визначається індивідуально (табл. 6).

Таблиця 6

#### Гідратація для профілактики КА-ГПН

Метод гідратації	Рекомендації
Гідратація 0,9% розчином NaCl	Гідратація групи високого ризику незалежно від шляху введення ЙВКР – 1 мл/кг/год протягом 6 год до та після РКД хворих
	Гідратація групи середнього ризику – 1 мл/кг/год протягом 6 годин до та після РКД, у разі в/а введення ЙВКР
	• Пацієнти з ХСН незалежно від групи ризику

	(особливо з ФВ < 35%) – 0,5 мл/кг/год протягом 6 год до та після РКД.
	• Ургентне РКД , у разі неможливості встановити групу ризику і відсутності протипоказань – болюс 500-1000 мл перед та 1 мл/кг/год протягом 6 год після.

*Примітки: РКД, рентгенконтрастне дослідження; ФВ, фракція викиду; ХСН, хронічна серцева недостатність.*

Лікарі повинні бути обізнані з принципами профілактики КА-ГПН та діяти відповідно до рекомендацій для максимальної безпеки пацієнтів (табл. 7, 8).

*Таблиця 7*

### **Рекомендації лікарю, який направляє на РКД**

<b>№</b>	<b>Рекомендації</b>
1	Визначити функціональний стан нирок (рШКФ-ЕРІ) перед РКД.
2	Встановити наявні фактори ризику розвитку КА-ГПН та групу ризику, і вказати їх у направленні на РКД.
3	За наявності високого ступеня ризику розвитку КА-ГПН, забезпечити адекватну гідратацію до та після виконання РКД незалежно від шляху введення ЙВКР; у разі середнього ризику, - за наявності показань до в/в гідратації – призначити її.
4	Забезпечити погодинний контроль діурезу протягом 48 годин після РКД.
5	Визначити функціональний стан нирок (рШКФ-ЕРІ) через 48 годин після виконання РКД та залежно від його результату забезпечити необхідне обстеження та/або лікування хворого.

*Примітки: КА-ГПН, контраст-асоційоване гостре пошкодження нирок; РКД, рентгенконтрастне дослідження.*

*Таблиця 8*

### **Рекомендації лікарю-рентгенологу**

<b>№</b>	<b>Рекомендації</b>
1	Визначити доцільність та можливість проведення РКД у конкретного хворого.
2	Отримати інформовану згоду пацієнта на виконання РКД.

3	Визначити необхідний тип контрасту та його об'єм.
4	Забезпечити контроль за станом хворого під час проведення РКД, своєчасно припинити його виконання, у разі появи негативної симптоматики, а за необхідності надати екстренну медичну допомогу.

*Примітки: РКД, рентгенконтрастне дослідження*

***N-Ацетилцистеїн:*** N-ацетилцистеїн (НАС) є муколітиком і може діяти як антиоксидант, регенеруючи глутатіон. Оскільки спочатку вважалося, що активні форми кисню беруть участь у патогенезі КІ-ГПН, було певне обґрунтування для застосування у цій ситуації. Початкове невелике рандомізоване клінічне дослідження (РКД) було обнадійливим і повідомляло про значну користь у зниженні частоти ГПН, і враховуючи те, що цей ЛЗ легко застосовувати, його використання стало широко поширеним [22]. За останнє десятиліття 2 великих РКД, які разом залучили понад 7000 пацієнтів, вирішили цю проблему,- використання НАС не захищає від розвитку КА-ГПН [23, 24]. Таким чином, існують переконливі докази проти використання НАС для профілактики КА-ГПН [25, 26].

***Об'єм та характеристики контрасту:*** Великі об'єми та повторне введення контрасту асоціювалися з вищим ризиком КА-ГПН [27, 28]. Однак, робоча група не рекомендує зниження об'єму внутрішньовенного введення контрасту з метою профілактики КА-ГПН, оскільки це зменшить якість контрастування. Робоча група рекомендує використовувати індивідуально визначений об'єм контрасту для отримання якісної візуалізації [29].

Фізико-хімічні характеристики ЙВКР визначають ступінь їх нефротоксичності. Ще кілька десятиліть тому використовувалися іонні високоосмолярні контрастні речовини з осмолярністю понад 1200 мОсм/л. З того часу були створені неіонні низькоосмолярні (осмолярність зазвичай ~600 мОсм/л), а також ізоосмолярні ЙВКР, які зараз широко застосовуються (табл. 9).

## Характеристики ЙВКР

Продукт	Генерична назва (концентрація в мг/мл)	Осмолярність (мосм/кг H <sub>2</sub> O)	Іонність	В'язкість за 25°C (мПа·с)	В'язкість за 37°C (мПа·с)	Іодид (мг/мл)
Omnipaque™ 140 (GE Healthcare)	Iohexol 302	322	Неіонний	2.3	1.5	140
Conray™ 30 (Covidien)	Iothalamate (300)	600	Іонний	2.0	1.5	141
Ultravist™ 150 (Bayer Healthcare)	Iohexol	328	Неіонний	2.3	1.5	150
Omnipaque™ 180 (GE Healthcare)	Iohexol 338	408	Неіонний	3.1	2.0	200
Isovue™ 300 (Bracco)	Iopamidol (400)	413	Неіонний	3.1	2.0	200
Conray™ 43 (Covidien)	Iothalamate (300)	1000	Іонний	3.0	2.0	202
Optiray™ 240 (Guerbet)	Ioversol (509)	520	Неіонний	4.8	3.0	240
Ultravist™ 240 (Bayer Healthcare)	Iohexol 518	524	Неіонний	5.1	3.0	250
Isovue™ 250 (Bracco)	Iopamidol (510)	483	Неіонний	4.8	2.8	250
Visipaque™ 270 (GE Healthcare)	Iodixanol (600)	290	Іонний	12.7	6.3	270
Conray™ (Covidien)	Iothalamate (600)	1400	Іонний	6.0	4.0	282
Isovue™ 300 (Bracco)	Iopamidol (612)	616	Неіонний	8.8	4.7	300
Omnipaque™ 300 (GE Healthcare)	Iohexol 640	672	Неіонний	11.3	6.2	300
Optiray™ 300 (Guerbet)	Ioversol (640)	651	Неіонний	8.2	5.5	300
Oxilan® 300 (Guerbet)	Iotrolan (623)	610	Неіонний	9.4	5.1	300
Ultravist™ 300 (Bayer Healthcare)	Iohexol 300	607	Неіонний	9.2	4.9	300
Hexabrix™ (Guerbet)	Iopamidol (589)	600	Іонний	15.7	7.5	320
Optiray™ 320 (Guerbet)	Ioversol (680)	702	Неіонний	9.9	5.8	320
Visipaque™	Iodixanol (652)	290	Іонний	26.6	11.8	320

320 (GE Healthcare)						
Optiray™ 350 (Guerbet)	Ioversol (740)	792	Неіонний	14.3	9.0	350
Omnipaque™ 350 (GE Healthcare)	Iohexol 350	844	Неіонний	20.4	10.4	350
Oxilan® 350 (Guerbet)	Iotrolan (727)	721	Неіонний	16.3	8.1	350
Isovue™ 370 (Bracco)	Iopamidol (760)	796	Неіонний	20.9	9.4	370
MD-76™ (Guerbet)	Daitrizoate/meglumine sodium (760)	1551	Іонний	16.4	10.0	370
Ultravist™ 370 (Bayer Healthcare)	Iohexol 370	774	Неіонний	22.0	10.0	370

Існують переконливі докази мета-аналізу з даними 31 РКД про те, що низькоосмолярний контраст менш нефротоксичний (менший ризик КА-ГПН ВР 0,61, 95% 0,48 – 0,77) порівняно з високоосмолярним контрастом [30]. Що стосується ізоосмолярних контрастів, дані літератури є неоднозначними [31].

Таким чином, вибір контрастної речовини між низько- та ізоосмолярними слід робити на основі інших міркувань (наприклад, вартості, доступності і т.п.).

**Діалізна ниркова замісна терапія (ДНЗТ):** ДЗНТ (гемодіаліз або гемофільтрацію) вивчали як можливий профілактичний підхід, що є дещо парадоксальним, оскільки причиною запобігання КА-ГПН є саме уникнення діалізу та пов'язаної з ним захворюваності. Фізіологічно внутрішньовенно введений ЙВКР досягає нирки протягом кількох серцевих циклів, і подальше екстракорпоральне видалення циркулюючого контрасту навряд чи матиме будь-який позитивний ефект. ЗНТ також знижує рівень креатиніну в сироватці крові, таким чином, призводячи до хибної зареєстрованої користі в результаті зниження креатиніну [32]. У систематичному огляді 2006 р. [33] та ще одному більшому наступному дослідженні [8] повідомлялося про відсутність користі від ДЗНТ.

На думку робочої групи, будь який метод ДЗНТ недоцільно застосовувати для профілактики КА-ГПН.

**Статини:** Статини були випробувані для запобігання КА-ГПН, в основному, в умовах коронарної ангіографії та черезшкірних коронарних втручань. Механізми, через які статини можуть забезпечувати ренопротекцію, окрім їхніх плейотропних ефектів невідомі [34, 35]. У зв'язку з цим, робоча група не рекомендує використовувати статини з метою профілактики КА-ГПН.

**Інші лікарські засоби (ЛЗ):** Декілька інших ЛЗ було випробувано для профілактики КА-ГПН, включаючи теofilin [36], простагландин E1 [37], нікорандил [38], аскорбінову кислоту [39], алопуринол [40], альфа-токоферол [41], фенолдопам, натрійуретичні пептиди [34] і триметазидин [42]. Хоча деякі з цих досліджень повідомляють про ефективність, вони обмежені невеликою вибіркою або неясною користю щодо клінічних результатів. Отже, використання цих ЛЗ для профілактики КА-ГПН недоцільно.

**Взаємодії з ЙВКР: метформін, інгібітори РААС, діуретики, ІНЗКТГ-**  
**2. Метформін** не є фактором ризику розвитку КА-ГПН і внутрішньосудинне введення ЙВКР не протипоказане пацієнтам, які його отримують. Однак метформін-асоційований лактоацидоз (МАЛА) може виникнути у хворих, які приймають метформін та у яких згодом розвивається КА-ГПН.

Інструкція застосування метформіну (Merck Sante Corporation, Ліон, Франція) [43] рекомендує припинити прийом метформіну перед будь-яким запланованим введенням контрасту, і лише через 48 годин відновити його після того, як буде підтверджено, що функція нирок стабільна. Загалом ці вказівки поступово були замінені менш обмежувальними рекомендаціями, оскільки накопичилися докази того, що, незалежно від функції нирок, загальний ризик МАЛА, спричинений накопиченням метформіну внаслідок КА-ГПН, є надзвичайно низьким за відсутності інших супутніх гострих захворювань, наприклад сепсису та/або ГПН.

У цьому контексті Посібник ACR щодо контрастних засобів [5] рекомендує, щоб у пацієнтів із рШКФ  $>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і без ознак ГПН прийом метформіну не припинявся до введення ЙВКР і немає необхідності

проводити тестування для оцінки функції нирок після цього. Подібним чином Європейське товариство урогенітальної радіології, яке також раніше схвалювало більш консервативний підхід [44], тепер рекомендує продовжувати прийом метформіну перед введенням контрасту пацієнтам із вихідною рШКФ  $>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> (окрім пацієнтів з ГПН або тих, хто отримує контраст інтраартеріально) [45].

На нашу думку, такий менш обмежувальний підхід щодо метформіну є виправданим, оскільки ризик для хворих є низьким [46].

Ми вважаємо, що тільки у разі ГПН або рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> необхідно припинити прийом метформіну, оскільки застосування метформіну у цій ситуації несе високий ризик МАЛА незалежно від введення ЙВКР. Рекомендації щодо застосування метформіну залежно від рШКФ пацієнтів, які потебують РКД подано на рис. 1.

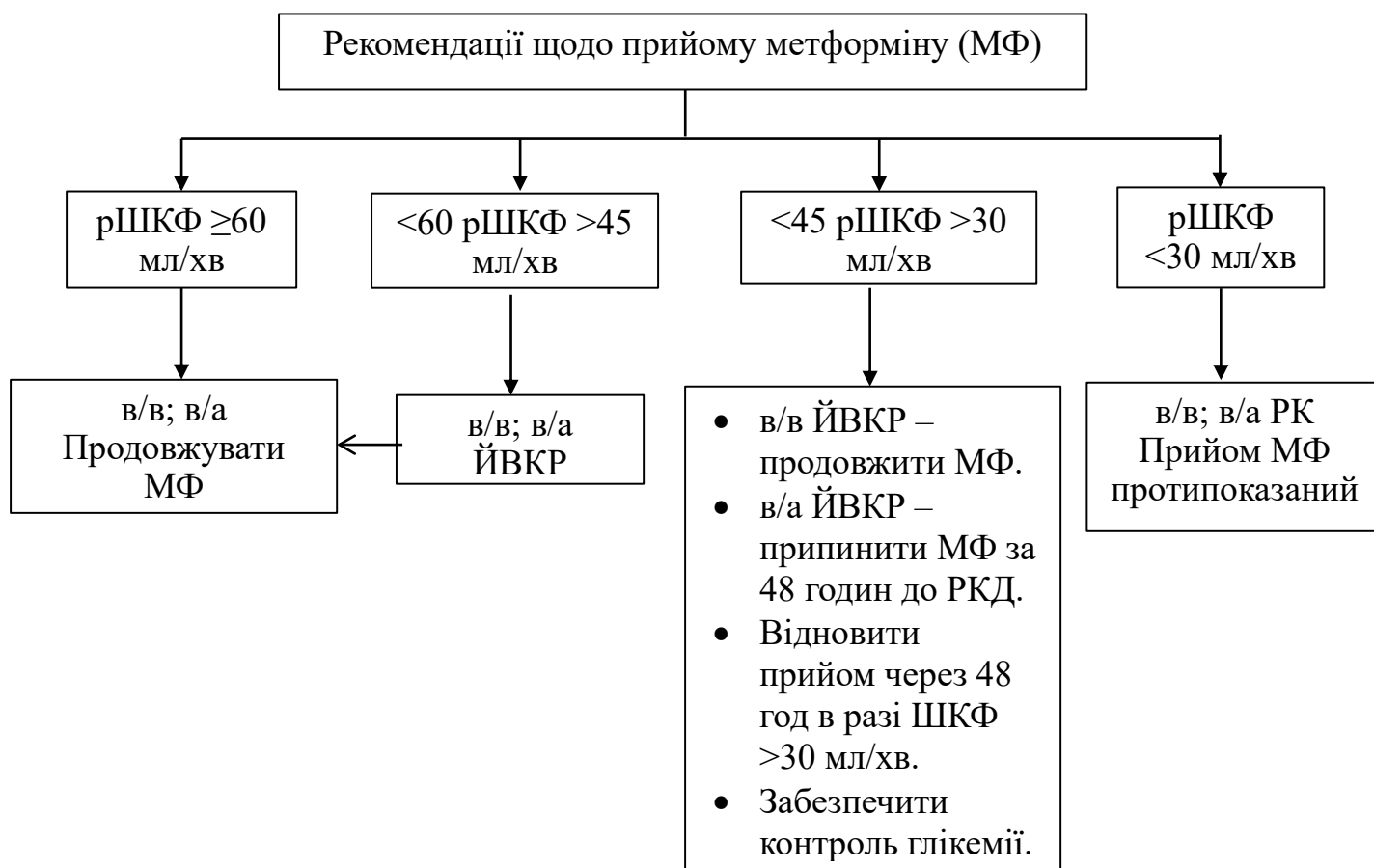


Рис. 1. Застосування метформіну перед РКД залежно від рШКФ пацієнта.

*Примітки: МФ, метформін; ЙВКР, йодовмісні контрастні речовини; рШКФ, розрахункова швидкість клубочкової фільтрації; РКД, рентгенконтрастне дослідження*

**Інгібітори ангіотензинперетворюючого ферменту (ІАПФ) і блокатори рецепторів ангіотензину (БРА)** можуть спровокувати або погіршити перебіг ГПН. У нещодавньому систематичному огляді та мета-аналізі проаналізований вплив відміни інгібіторів АПФ/БРА перед коронарографією [47]. У цьому мета-аналізі зазначено, що припинення прийому інгібіторів АПФ/БРА не зменшує ризик ГПН (ОР 1,48, 95% ДІ 0,84, 2,60) [48].

На думку експертної групи, вирішення цього питання має базуватись на загальних принципах застосування ІАПФ або БРА.

Використання діуретиків є фактором ризику розвитку КА-ГПН [48], оскільки гіповолемія сприяє вищій ймовірності та більш тяжкому перебігу КА-ГПН; існують також ризики прийому діуретиків у пацієнтів, яким вони потрібні для підтримки еуволемії. Припинення прийому діуретиків у такому разі може призвести до перевантаження рідиною, що, окрім ризику набряку легень та інших негативних наслідків, може бути шкідливим для функції нирок [49].

Отже, у який спосіб підтримувати у хворого стан еуволемії слід вирішувати індивідуально.

**Діагностика КА-ГПН.** КА-ГПН діагностується на основі визначення концентрації креатиніну сироватки через 48 годин після введення ЙВКР. Як правило, КА-ГПН визначається як підвищення креатиніну вище 26 мкмоль та/або зменшення діурезу  $<0,5$ мл/кг/год протягом 6-12 годин. На думку експертної групи визначення концентрації креатиніну сироватки крові рекомендується проводити лише через 48 годин та контролювати погодинний діурез після внутрішньосудинного введення ЙВКР (особливо інтраартеріального) у хворих із рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Для решти пацієнтів ризик КА-ГПН вважається достатньо низьким, тому вище згадане



тестування не виправдане. Проте іншим пацієнтам із групи ризику слід повідомити про необхідність звернутися за медичною допомогою, якщо у них розвинеться задишка або периферичний набряк і/або вони помітять помітне зниження виділення сечі в наступні дні після процедури. Для встановлення діагнозу КА-ГПН слід використовувати критеріальність ГПН, запропоновану KDIGO:

- Підвищення рівня креатиніну на 26,5 мкмоль/л протягом 48 годин після внутрішньосудинного введення контрасту, за умови відсутності інших причин.
- Підвищення рівня креатиніну в 1,5 рази відносно вихідного рівня, визначеного протягом останніх 7 діб.
- Зниження продукції сечі до <0,5 мл/кг/год протягом 6-12 годин після введення РК.

**Лікування КА-ГПН.** Оскільки КА-ГПН може бути викликана не тільки застосуванням ЙВКР, а в тому числі будь-якою з відомих причин ГПН або їх поєднанням, то на думку експертної групи, об'єм лікування, моніторингу та його частоти, місце його проведення вирішує міждисциплінарна команда (лікуючий лікар, лікар-нефролог, лікар-інтенсivist).

Ці рекомендації мають мету збалансувати ризики виникнення КА-ГПН, з своєчасною якісною діагностичною візуалізацією та вартістю РКД.

## **РЕЗЮМЕ.**

### **1. Стратифікація ризику КА-ГПН**

- 1а. Визначення групи ризику за рШКФ-EPI з урахуванням факторів ризику перед введенням ЙВКР є обов'язковим.*
- 1б. Переважна більшість пацієнтів, яким ЙВКР вводили внутрішньосудинно, не мали значного погіршення функції нирок чи необхідності застосування діалізу.*
- 1в. Рішення про застосування ЙВКР має ґрунтуватись на оцінці співвідношення користі та шкоди від цього дослідження, - рШКФ чи*

концентрація креатиніну не можуть бути протипоказанням для застосування контрасту, їх величина є лише критерієм групи ризику.

1г. Основним фактором ризику КА-ГПН є рШКФ  $< 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>.

2. Для стаціонарних хворих або для пацієнтів, що потребують невідкладної допомоги рекомендується враховувати рШКФ протягом останніх 7 днів, у разі відсутності це не повинно затримувати екстрене візуалізаційне обстеження, якщо воно необхідне.

2а. За наявності невідкладної симптоматики (підозра на інсульт, тромбоемболію легеневої артерії, гострий аортальний синдром, ішемію або перфорація кишечника та інші стани), слід негайно розпочати дослідження з контрастуванням, не чекаючи результатів рШКФ.

2б. Застосування внутрішньовенного або інтраартеріального введення контрасту при вже існуючому ГПН має базуватись на співвідношенні ризику погіршення перебігу ГПН та переваги покращення діагностики та вибору адекватного лікування.

3. Якщо рШКФ  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> і немає ознак і симптомів ГПН, слід виконати призначене контрастне дослідження. Якщо рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> або є підозра на ГПН, рекомендується приймати індивідуальне рішення за участю команди, яка оцінює ризику КА-ГПН та ризику відстрошеної або неоптимальної візуалізації.

4. Візуалізацію за допомогою ЙВКР можна проводити хворим на ХХНВГД або ВПД незалежно від наявності чи відсутності резидуальної функції нирок без зміни графіку діалізу.

#### **Вибір контрасту**

5. Рекомендується використовувати низько або ізоосмолярний ЙВКР.

6. Не рекомендується зменшувати об'єм введення контрасту залежно від рШКФ, оскільки це знижує якість візуалізації і т.ч. погіршує діагностику і вибір адекватного лікування.

7. Не рекомендується обмежувати повторне внутрішньовенне введення ЙВКР пацієнтам із рШКФ  $> 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup> без ГПН або госпіталізованим хворим із загрозами для життя. Рекомендується уникати повторного контрастування протягом 48 годин для планових процедур, якщо пацієнти мають високий ризик КА-ГПН (рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, інтраартеріальне введення ЙВКР). Однак у разі захворювання, яке загрожує життю, повторне введення ЙВКР може бути виправданим для встановлення діагнозу та визначення зберігаючого життя лікування.

#### **Профілактика КА-ГПН.**

8. Необхідність оральної або внутрішньовенної гідратації пацієнтів середнього ризику КА-ГПН, її об'єм і тривалість визначається індивідуально.

9. Хворим з рШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, яким планується внутрішньовенне введення ЙВКР, необхідність гідратації 0,9% розчином NaCl,
10. Для хворих із ШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, яким планується інтраартеріальне або довенне введення ЙВКР необхідна внутрішньовенна гідратація.
11. Приймати рішення щодо застосування низькоосмолярного або ізоосмолярного введення ЙВКР рекомендується виходячи з їх вартості та доступності.
12. Не рекомендується застосовувати будь-яку методику ДЗНТ для зниження ризику КА-ГПН перед або після застосування ЙВКР.
13. Не рекомендується використовувати ацетил цистеїн для профілактики КА-ГПН.
14. Не рекомендується застосовувати статини для профілактики КА-ГПН.
15. Не рекомендується використовувати теофілін, простагландин E1, нікорандил, аскорбінову кислоту, алопуринол, альфа-токоферол, фенолдопам, натрійуретичні пептиди та триметазидин для профілактики КА-ГПН.
16. У разі ШКФ  $<45>30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>
  - в/в РК – продовжити МФ
  - в/а РК – припинити МФ за 48 годин до РКД
  - Відновити прийом через 48 год в разі ШКФ  $>30$  мл/хв.
  - Забезпечити контроль глікемії
17. Якщо ШКФ  $<30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>, - прийом МФ протипоказаний.
18. Рекомендації щодо припинення прийому ІАПФ та БРА до або після введення ЙВКР, мають базуватись на загальних принципах їх застосування.
19. Рекомендації щодо використання діуретиків до або після введення ЙВКР повинні базуватись на загальних принципах їх застосування.
20. Рекомендується визначення креатиніну сироватки крові та погодинного діурезу через 48годин після введення ЙВКР у всіх пацієнтів із ШКФ  $\leq 30$  мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>. Проте будь-якого пацієнта з групи ризику слід проінструктувати про необхідність звернутися за медичною допомогою, якщо у нього посилиться задишка, з'являться набряки гомілок або зменшиться виділення сечі у наступні дні після візуалізаційного дослідження.
21. Діагностика КА-ГПН має базуватись на критеріях ГПН KDIGO:
  - Підвищення рівня креатиніну на 26,5 мкмоль/л протягом 48 годин після внутрішньосудинного введення контрасту, за умови відсутності інших причин.

- Підвищення рівня креатиніну в 1,5 рази відносно вихідного рівня, визначеного протягом останніх 7 діб.
  - Зниження продукції сечі до  $<0,5$  мл/кг/год протягом 6-12 годин після введення РК.
22. У разі появи ознак КА- ГПН, об'єм лікування, моніторингу, місце його здійснення вирішує мультидисциплінарна команда (лікуючий лікар, лікар-нефролог, лікар-інтенсивіст). Оскільки КА-ГПН може бути викликана не тільки застосуванням ЙВКР, а в тому числі будь-якою з відомих причин ГПН або їх поєднанням, то на думку робочої групи, об'єм лікування, моніторингу та його частоти, місце його проведення вирішує міждисциплінарна команда (лікуючий лікар, лікар-нефролог, лікар-інтенсивіст).

## Додаток 1

**Таблиця Д1. Стадії ГПН (вік більше 18-ти років)**

Стадія	Креатинін крові	Діурез
I	Збільшення КС в 1,5–1,9 разів від попереднього або $\geq 26,5$ мкмоль/л	$<0,5$ мл/кг/год тривалістю 6-12 год
II	Збільшення в 2,0–2,9 разів від попереднього	$<0,5$ мл/кг/год тривалістю $>12$ -24 год
III	Збільшення КС в 3 рази від попереднього або $\geq 353,6$ мкмоль/л, або початок діалізної ниркової замісної терапії (ДНЗТ)	$<0,3$ мл/кг/год тривалістю $>24$ год, або анурія $\geq 12$ год

**Таблиця Д2. Маркери ХХН (KDIGO 2012), адаптовано**

№	Маркер	Примітки
1	Протеїнурія/Альбумінурія*	ДЕБ $>300$ мг/доб, ДЕА $>30$ мг/доб, ВАК $\geq 30$ мг/г; $\geq 3$ мг/ммоль

2	Зміни осаду сечі	Еритроцитурія/еритроцитарні циліндри, лейкоцитурія/лейкоцитарні циліндри
3	Лабораторні прояви тубулярних дисфункцій або синдромів	Патологічні зміни концентрації електролітів сироватки та/або сечі, порушення кислотно-лужної рівноваги.
4	Патогістологічні зміни	Ознаки ізольованих пошкоджень клубочків, канальців, інтерстицію або їх поєднання
5	Структурні зміни, встановлені методами візуалізації нирок та сечових шляхів	Камені, гідронефроз, кісти, збільшені або зменшені розміри нирок, асиметрія розмірів нирок, ретроперитонеальний фіброз і т.д.
6	Підвищення креатинемії більше верхньої межі норми або зниження рШКФ <60 мл/хв./1.73 м <sup>2</sup>	Поєднане з маркерами патологічних змін сечової системи або без них

**Таблиця Д3. Характеристика стадій ХХН за рівнем ШКФ**

<b>Стадія</b>	<b>Опис стадії</b>	<b>рШКФ (мл/хв/1,73 м<sup>2</sup>)</b>
ХХН-I	Ураження нирок з нормальною або збільшеною швидкістю клубочкової фільтрації	≥90
ХХН-II	Ураження нирок з незначним зниженням рШКФ	60-89
ХХН-IIIа	рШКФ незначно або помірно знижена	45-59
ХХН-IIIб	ШКФ помірно або виражено знижена	30-44
ХХН-IV	Виражено знижена рШКФ	15-29
ХХН-V	Ниркова недостатність	<15

## Література:

1. ACR Manual on Contrast Media 2024 ACR Committee on Drugs and Contrast Media. Copyright 2024 American College of Radiology. 2024;117. [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf)
2. McDonald JS, McDonald RJ, Carter RE, Katzberg RW, Kallmes DF, Williamson EE. Risk of intravenous contrast material-mediated acute kidney injury: a propensity score-matched study stratified by baseline-estimated glomerular filtration rate. *Radiology*. 2014;271:65-73.
3. Davenport MS, Perazella MA, Yee J, et al. Use of Intravenous Iodinated Contrast Media in Patients with Kidney Disease: Consensus Statements from the American College of Radiology and the National Kidney Foundation. *Radiology*. 2020;294:660-668.
4. Rudnick MR, Leonberg-Yoo AK, Litt HI, Cohen RM, Hilton S, Reese PP. The Controversy of Contrast-Induced Nephropathy With Intravenous Contrast: What Is the Risk? *Am J Kidney Dis*. 2020;75:105-113.
5. ACR Committee on Drugs Contrast Media. *ACR Manual on Contrast Media*. 10.3. American College of Radiology; 2021. [https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast\\_Media.pdf](https://www.acr.org/-/media/ACR/Files/Clinical-Resources/Contrast_Media.pdf). (Accessed October 6, 2021).
6. Owen RJ, Hiremath S, Myers A, Fraser-Hill M, Barrett BJ. Canadian Association of Radiologists consensus guidelines for the prevention of contrast-induced nephropathy: update 2012. *Can Assoc Radiol J*. 2014;65:96-105.
7. Chertow GM, Normand S-LT, McNeil BJ. "Renalism": Inappropriately Low Rates of Coronary Angiography in Elderly Individuals with Renal Insufficiency. *J Am Soc Nephrol*. 2004;15:2462-2468.
8. Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, et al. A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy. *Clin Res Cardiol*. 2007;96:130-139.
9. Wilhelm-Leen E, Montez-Rath ME, Chertow G. Estimating the Risk of Radiocontrast-Associated Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:653-659.
10. Brinjikji W, Demchuk AM, Murad MH, et al. Neurons Over Nephrons. *Stroke*. 2017;48:1862-1868.
11. Caspi O, Habib M, Cohen Y, et al. Acute Kidney Injury After Primary Angioplasty: Is Contrast-Induced Nephropathy the Culprit? *J Am Heart Assoc*. 2017;6. Epub ahead of print 24 June 2017.
12. Neilipovitz J, Rosenberg H, Hiremath S, et al. CJEM Debate Series: contrast-enhanced imaging should not be withheld for emergency department patients as

- contrast-induced acute kidney injury is very uncommon. *Can J Emerg Med.* 2021;23:432-436. Epub ahead of print 3 April 2021.
13. Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Kidney Int Rep.* 2012;1-138.
  14. Newhouse JH, Kho D, Rao QA, Starren J. Frequency of serum creatinine changes in the absence of iodinated contrast material: implications for studies of contrast nephrotoxicity. *Am J Roentgenol.* 2008;191:376-382.
  15. Trivedi H, Foley WD. Contrast-induced nephropathy after a second contrast exposure. *Ren Fail.* 2010;32:796-801.
  16. Abujudeh HH, Gee MS, Kaewlai R. In Emergency Situations, Should Serum Creatinine Be Checked in All Patients Before Performing Second Contrast CT Examinations Within 24 Hours? *J Am Coll Radiol.* 2009;6:268-273. In
  17. Thomsen HS, Morcos SK, Barrett BJ. Contrast-induced nephropathy: the wheel has turned 360 degrees. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987).* 2008;49:646-657.
  18. Schönerberger E, Martus P, Bossert M, et al. Kidney Injury after Intravenous versus Intra-arterial Contrast Agent in Patients Suspected of Having Coronary Artery Disease: A Randomized Trial. *Radiology.* 2019;292:664-672.
  19. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet.* 2017;389:1312-1322.
  20. Timal RJ, Kooiman J, Sijpkens YWJ, et al. Effect of no prehydration vs sodium bicarbonate prehydration prior to contrast-enhanced computed tomography in the prevention of postcontrast acute kidney injury in adults with chronic kidney disease. *JAMA Intern Med.* 2020;180:533-541.
  21. Hiremath S, Akbari A, Shabana W, Fergusson DA, Knoll GA. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence. *PLoS One.* 2013;8:e60009.
  22. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after Angiography with Sodium Bicarbonate and Acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018;378:603-614.
  23. Huang JW, Lahey B, Clarkin OJ, et al. A systematic review of the effect of N-Acetylcysteine on serum creatinine and cystatin C measurements. *Kidney International Reports.* 2021;6:396-403.
  24. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy With Sodium Bicarbonate. *JAMA.* 2004;291:2328-2334.
  25. 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;383:1814-1823.
  26. McCudden C, Clark EG, Akbari A, Kong J, Kanji S, Hiremath S. N-Acetylcysteine Interference With Creatinine Measurement: An In Vitro Analysis. *Kidney International Reports.* 2021;6:1973-1976.



27. Nyman U, Almén T, Aspelin P, Hellström M, Kristiansson M, Sterner G. Contrast-medium-Induced nephropathy correlated to the ratio between dose in gram iodine and estimated GFR in ml/min. *Acta radiologica (Stockholm, Sweden : 1987)*. 2005;46:830-842.
28. Aoun J, Nicolas D, Brown JR, Jaber BL. Maximum allowable contrast dose and prevention of acute kidney injury following cardiovascular procedures. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2018;27:121-129.
29. Kidoh M, Nakaura T, Nakamura S, et al. Novel contrast-injection protocol for coronary computed tomographic angiography: contrast-injection protocol customized according to the patient's time-attenuation response. *Heart Ves*. 2014;29:149-155.
30. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology*. 1993;188:171-178.
31. Aspelin P, Aubry P, Fransson S-G, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med*. 2003;348:491-499.
32. Marenzi G, Marana I, Lauri G, et al. The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med*. 2003;349:1333-1340.
33. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al. Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis*. 2006;48:361-371.
34. Su X, Xie X, Liu L, et al. Comparative Effectiveness of 12 Treatment Strategies for Preventing Contrast-Induced Acute Kidney Injury: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*. 2017;69:69-77.
35. Matsushita K, Coresh J, Sang Y, et al. Estimated glomerular filtration rate and albuminuria for prediction of cardiovascular outcomes: a collaborative meta-analysis of individual participant data. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2015;3:514-525.
36. Bagshaw SM, Ghali WA. Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy. *Arch Intern Med*. 2005;165:1087-1093.
37. Geng N, Zou D, Chen Y, et al. Prostaglandin E1 administration for prevention of contrast-induced acute kidney injury. *Medicine*. 2018;97:e11416.
38. Ma X, Li X, Jiao Z, Zhang Y. Nicorandil for the prevention of contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiovascular Therapeutics*. 2018;36:e12316. Epub ahead of print April 2018.
39. Sadat U, Usman A, Gillard JH, Boyle JR. Does ascorbic acid protect against contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:2167-2175.
40. Bellos I, Iliopoulos DC, Perrea DN. Allopurinol administration for the prevention of contrast-induced nephropathy. *J Cardiovasc Pharmacol*. 2019;73:307-315.
41. Monami M, Cignarelli A, Pinto S, et al. Alpha-tocopherol and contrast-induced nephropathy: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Int J Vitam Nutr Res*. 2021;91:188-196.



42. Ye Z, Lu H, Su Q, et al. Clinical effect of trimetazidine on prevention of contrast-induced nephropathy in patients with renal insufficiency. *Medicine*. 2017;96:e6059.
43. Pharmacists Association Canadian. Glucophage. In: *Compendium of Pharmaceuticals and Specialities: The Canadian Drug Reference for Health Professionals*. Ottawa, ON: Canadian Pharmacists Association; 2020.
44. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JAW. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. *Eur Radiol*. 1999;9:1602-1613.
45. Stacul F, van der Molen AJ, van der Molen AJ, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol*. 2011;21:2527-2541.
46. Thomsen HS, Morcos SK. Contrast media and metformin: Guidelines to diminish the risk of lactic acidosis in non-insulin-dependent diabetics after administration of contrast media. *Eur Radiol*. 1999;9:738-740.
47. Whiting P, Morden A, Tomlinson LA, et al. What are the risks and benefits of temporarily discontinuing medications to prevent acute kidney injury? A systematic review and meta-analysis. *BMJ Open*. 2017;7:e012674.
48. Davenport MS, Khalatbari S, Cohan RH, Dillman JR, Myles JD, Ellis JH. Contrast Material-induced Nephrotoxicity and Intravenous Low-Osmolality Iodinated Contrast Material: Risk Stratification by Using Estimated Glomerular Filtration Rate. *Radiology*. 2013;268:719-728.
49. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettilä V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43:807-815.
50. James M, Bouchard J, Ho J, et al. Canadian society of nephrology commentary on the 2012 KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Am J Kidney Dis*. 2013;61:673-685.