

Indice di resistenza nei pazienti in colica renale: differenze dopo terapia con indometacina e con ketorolac

Michele BERTOLOTTO - Emilio QUAIA
Cristiana GASPARINI - Loretta CALDERAN
Roberto POZZI MUCELLI

Scopo. Valutare se nei pazienti in colica renale dopo trattamento farmacologico con indometacina e con ketorolac vi sono delle differenze nell'emodinamica renale che possono essere rilevate con l'eco-color Doppler.

Materiale e metodi. Sono stati studiati 180 pazienti consecutivi con colica renale acuta unilaterale; 90 pazienti sono stati studiati dopo trattamento con indometacina e 90 dopo trattamento con ketorolac. Inoltre, sono stati studiati, come controllo, 37 pazienti consecutivi senza ostruzione, 17 trattati con indometacina e 20 con ketorolac.

Risultati. Nei pazienti con colica renale l'indice di resistenza (IR) medio nel rene in colica è risultato significativamente più alto rispetto al rene controlaterale sia dopo somministrazione di indometacina che dopo somministrazione di ketorolac ($p < 0.001$). L'IR medio nei reni con ostruzione era significativamente più alto nei pazienti trattati con ketorolac rispetto ai pazienti trattati con indometacina ($p < 0.005$). Non sono state riscontrate differenze statisticamente significative tra l'IR medio dei reni non ostruiti dei pazienti in colica e tra i reni dei pazienti non ostruiti trattati con indometacina o ketorolac.

Discussione e conclusioni. Lo studio con eco-color Doppler dei pazienti in colica renale dopo somministrazione di farmaci anti-infiammatori non steroidei richiede una particolare attenzione poiché i valori dell'IR renale dipendono dal tipo di farmaco utilizzato per alleviare il dolore.

PAROLE CHIAVE: Colica renale - Farmaci anti-infiammatori non steroidei, FANS - Eco-color Doppler - Ostruzione ureterale.

Resistive index in patients with renal colic: differences after medical treatment with indomethacin and ketorolac

Purpose. To investigate whether colour Doppler US can demonstrate haemodynamic differences in patients with renal colic after pharmacological treatment with indomethacin and ketorolac.

Materials and methods. We studied 180 consecutive patients with unilateral acute renal colic with colour Doppler US; 90 were treated with indomethacin, 90 with ketorolac. Furthermore, 37 consecutive patients without obstruction (17 treated with indomethacin and 20 with ketorolac) were also examined and considered normal controls.

Results. In the patients with renal colic the average resistive index (RI) was significantly greater on the side of the colic after administration of either indomethacin or ketorolac ($p < 0.001$). The average RI in the obstructed kidneys was significantly higher in the patients treated with ketorolac than with indomethacin ($p < 0.005$). No statistically significant differences were shown between the average RIs of the non obstructed kidneys of the patients with renal colic and between the kidneys of the control patients treated with either indomethacin or ketorolac.

Discussion and conclusions. Doppler evaluation of patients with renal colic requires careful interpretation after the administration of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), since values of renal RI depend on the drug that has been used to relieve symptoms.

KEY WORDS: Renal colic - Nonsteroidal anti-inflammatory drugs, NSAIDs - Doppler ultrasonography - Ureteral obstruction.

Introduzione

L'eco-color Doppler è una metodica che si è dimostrata utile nella diagnosi di ostruzione renale. Un indice di resistenza medio (IR) $> 0,7$ e una differenza tra gli IR medi dei due reni $> 0,06-0,08$ sono di solito considerati diagnostici di ostruzione renale [1-4]. Comunque, nei pazienti con colica renale il ruolo della misurazione dell'IR nella diagnosi di ostruzione è dibattuto poiché da diversi Autori è stata riportata una accuratezza diagnostica variabile [5-8].

Differenti protocolli terapeutici sono probabilmente la causa più importante della variabilità degli IR nei pazienti con colica renale acuta. Nei reni ostruiti le modificazioni emodinamiche dipendono soprattutto dalla produzione di prostaglandine e trombossani e i pazienti con colica renale sono trattati comunemente con farmaci antinfiammatori non

Introduction

Duplex Doppler sonography has been proved useful for the diagnosis of renal obstruction. A mean resistive index (RI) > 0.7 and a difference between the average RI of the two kidneys $> 0.06-0.08$ are usually considered diagnostic for obstruction [1-4]. However, the role of RI measurements to assess obstruction in patients with renal colic is debated since a variable diagnostic accuracy has been reported by different authors [5-8].

Differences in clinical management are probably the most important causes of RI variability in patients with acute renal colic. In obstructed kidneys haemodynamic changes are mainly due to the production of prostaglandins and thromboxanes and patients with renal colic are commonly treated with nonsteroidal anti-inflam-

steroidi (FANS), per alleviare il dolore, prima dell'esame ecografico (US).

Gli studi sperimentali hanno dimostrato che due farmaci antinfiammatori non steroidei, il ketorolac (Toradol, Roche Pharmaceuticals) [9] e l'indometacina (Liometacen, Chiesi Pharmaceuticals) [10] riducono il flusso ematico renale e la pressione ureterale nei reni ostruiti, mentre questi non hanno o hanno un minimo effetto sul flusso ematico renale e sulla velocità di filtrazione glomerulare nei reni normali. Recentemente, è stato dimostrato che le modificazioni emodinamiche che avvengono dopo la somministrazione di diclofenac (Voltaren, Novartis Pharmaceuticals), nei reni ostruiti, possono essere valutate in maniera non invasiva usando l'eco-color Doppler [11].

Per alleviare il dolore nelle coliche renali oltre al diclofenac sodico, all'indometacina e al ketorolac sono usati anche altri FANS.

L'obiettivo di questo studio è valutare se nei pazienti con colica renale, dopo trattamento farmacologico con indometacina e con ketorolac, vi sono delle differenze nell'emodinamica renale che possono essere rilevate con l'eco-color Doppler.

Materiale e metodi

Pazienti con colica renale

Sono stati studiati 180 pazienti consecutivi con colica renale acuta unilaterale. I criteri di inclusione sono stati la visualizzazione dei calcoli ureterali e un livello di creatinemia normale. I pazienti con cardiopatia severa e insufficienza epatica sono stati esclusi. Per ottenere lo stesso stato di idratazione, è stato somministrata una fleboclisi di 500 ml di soluzione fisiologica a tutti i pazienti; poi, casualmente a 90 pazienti sono stati somministrati endovena 100 mg di indometacina, mentre agli altri 90 pazienti sono stati somministrati endovena 30 mg di ketorolac.

Tutti i pazienti hanno eseguito un esame eco-color Doppler con un ecografo digitale (HDI 5000, ATL, Bothell, Washington, USA) entro 2-3 ore dopo l'inizio della terapia. Dopo lo studio morfologico dei reni, dei calici e degli ureteri in tutte le porzioni visibili per cercare i calcoli renali, sono stati ottenuti 3 spettri Doppler dalle arterie interlobari in regioni differenti di entrambi i reni sotto la guida del segnale color Doppler. Gli spettri sono stati ottimizzati impostando i parametri di acquisizione come precedentemente riportato [3, 12]; gli IR sono stati calcolati a partire dai valori massimi e minimi dello spettro Doppler usando il software dell'unità ecografica. Per le successive valutazioni è stata considerata la media degli IR dei reni.

Pazienti non ostruiti

Trentasette pazienti consecutivi che presentavano un dolore lombare unilaterale sono stati trattati con FANS per ridurre i sintomi. In questi pazienti gli US hanno dimostrato una patologia diversa dalla calcolosi quali appendicite, diverticolite o patologia utero-annessiale. Questi pazienti con reni non ostruiti sono stati considerati come gruppo di controllo normale. L'indometacina è stata somministrata in 17 su 37 di questi pazienti; il ketorolac in altri 20 dei 37 pazienti. La

matory drugs (NSAIDs) to relieve pain, prior to US examination.

In experimental studies two NSAIDs, ketorolac (Toradol, Roche Pharmaceuticals) [9] and indomethacin (Liometacen, Chiesi Pharmaceuticals) [10] have been demonstrated to reduce renal blood flow and ureteral pressure in the obstructed kidneys, while they had no or very little effect on renal blood flow and glomerular filtration rate of normal kidneys.

Recently, it has been demonstrated that haemodynamic changes that occur after diclofenac sodium administration in obstructed kidneys (Voltaren, Novartis Pharmaceuticals) can be evaluated noninvasively using colour Doppler US [11].

In addition to diclofenac sodium, indomethacin and ketorolac are also commonly used for pain relief in patients with renal colic. The objective of this study is to investigate whether different changes in renal haemodynamics can be detected in patients with renal colic when these NSAIDs are used.

Materials and methods

Patients with renal colic

180 consecutive patients with unilateral acute renal colic were studied. Inclusion criteria were US detection of the ureteral stones and normal serum creatinine levels. Patients with severe cardiac disease and hepatic failure were excluded. In order to obtain a similar hydration status, a fluid load of 500 ml saline was administered intravenously to all patients; then, 90 randomly selected patients received 100 mg indomethacin intravenously, while the other 90 patients underwent intravenous administration of 30 mg ketorolac.

Colour Doppler US was performed in all patients using a digital US system (HDI 5000, ATL, Bothell, Washington, USA) within 2-3 hours after the administration of the drugs. After the morphological study of the kidneys, calyces, and ureters in all the visible portions to search for urinary stones, 3 Doppler spectra were obtained from interlobar arteries in different regions of both kidneys under the guidance of colour Doppler signal. The spectra were optimised by setting the acquisition parameters as previously reported [3, 12], and RI was calculated from the peak systolic shift and the minimum diastolic shift of the Doppler spectrum using the software of the sonography unit. The average RI of both kidneys was considered for further analysis.

Non obstructed patients

37 consecutive patients who presented with unilateral loin pain were treated with NSAIDs to relieve symptoms. US demonstrated these patients to be affected by disorders other than renal stone (appendicitis, diverticulitis or utero-adjaxial disease). These non obstructed patients were considered normal controls. Indomethacin was administered in 17/37 of these patients, and ketorolac in the other 20/37 patients. The average renal RI was calculated both on the side of the pain and on the contralateral side.

TABELLA I. — Età dei pazienti ostruiti e non ostruiti trattati con indometacina e ketorolac.

	Indometacina	Ketorolac
Pazienti ostruiti	42±13	44±14
Pazienti non ostruiti	43±15	45±15

TABELLA II. — Pazienti con colica renale trattata con indometacina e con ketorolac.

Valori medi degli IR	Indometacina	Ketorolac	p
Lato ostruito	0,66±0,06	0,69±0,08	<0,005
Lato controlaterale	0,62±0,05	0,62±0,07	NS
P	<0,001	<0,001	

media degli IR renali è stata calcolata sia dal lato del dolore che dal lato controlaterale.

Analisi statistica

Il t-test appaiato è stato usato nei pazienti con colica renale per valutare la differenza degli IR tra i reni ostruiti e i controlaterali mentre nei pazienti con reni non ostruiti sono state valutate le differenze degli IR dal lato del dolore e da quello controlaterale. La differenza delle età e quella degli IR tra i reni dei pazienti trattati con indometacina e con ketorolac sono state valutate statisticamente usando il “t” di Student per dati non appaiati. Una valore di probabilità $p < 0,05$ è stato considerato statisticamente significativo. I valori sono stati riportati come media±deviazione standard.

Risultati

Non ci sono state differenze significative tra le età dei pazienti nei due diversi gruppi (Tabella I).

Pazienti con colica renale

Nei pazienti con colica renale la media degli IR è risultata significativamente più alta dal lato della colica sia dopo la somministrazione di indometacina che di ketorolac. La media degli IR dei reni ostruiti era significativamente più alta nei pazienti trattati con ketorolac che in quelli trattati con indometacina. Non sono state trovate differenze significative tra le medie degli IR dei reni controlaterali non ostruiti. I dati sono stati riassunti nella Tabella II.

Pazienti non ostruiti

Non sono state trovate differenze significative tra le medie degli IR dei due reni e tra i due gruppi trattati con differenti terapie. I dati sono riassunti nella Tabella III.

Discussione

Diversi studi dimostrano che, mentre nei reni normali il ruolo delle prostaglandine e dei trombossani è trascurabile, nei reni compromessi essi sono coinvolti nel controllo

TABLE I.—Age of the obstructed and non obstructed patients treated with indomethacin and ketorolac.

	Indomethacin	Ketorolac
Obstructed patients	42±13	44±14
Non obstructed patients	43±15	45±15

TABLE II.—Patients with renal colic treated with indomethacin and with ketorolac.

Average RI	Indomethacin	Ketorolac	p
Obstruction side	0,66±0,06	0,69±0,08	<0,005
Contralateral side	0,62±0,05	0,62±0,07	NS
P	<0,001	<0,001	

Statistical analysis

The paired t-test was used to test the RI differences between the obstructed and the contralateral kidneys in the patients with renal colic and to test the RI differences between the side of the pain and the contralateral side in the non obstructed patients. Age differences and RI differences between the kidneys of the patients treated with indomethacin and with ketorolac were tested statistically using unpaired Student's t-test.

Probability p values of $p < 0.05$ were considered statistically significant. Values are reported as mean ± standard deviation.

Results

There were no statistically significant differences between the age of the patients of the different groups (Table I).

Patients with renal colic

In the patients with renal colic the average RI was significantly greater on the colic side both after administration of indomethacin and ketorolac. The average RIs of the obstructed kidneys were significantly higher in the patients treated with ketorolac than in those treated with indomethacin. No statistically significant differences were found between the average RIs of the contralateral non obstructed kidneys. The data are summarised in Table II.

Non obstructed patients

There were no statistically significant differences between the average RIs of the two kidneys and between the two groups with different pharmacological treatments. The data are summarised in Table III.

Discussion

Several investigations demonstrate that, while in the normal kidneys the role of prostaglandins and thromboxanes is

TABELLA III. — Pazienti non ostruiti con dolore lombare trattato con indometacina e con ketorolac.

Valori medi degli IR	Indometacina	Ketorolac	p
Lato dolorante	0,61±0,03	0,62±0,04	NS
Lato controlaterale	0,61±0,03	0,62±0,04	NS
P	NS	NS	

del flusso renale, della velocità di filtrazione glomerulare, della clearance dell'acqua libera, del trasporto tubulare e del rilascio di renina [13, 14]. In particolare, c'è una evidenza sperimentale che le prostaglandine e i trombossani mediano la maggior parte delle modificazioni dei reni ostruiti [9, 10].

Nei reni ostruiti ci sono tre stadi di alterazioni emodinamiche associate a differenti cambiamenti di pressione intrarenale.

Nel primo stadio c'è un incremento transitorio del flusso ematico renale mediato da prostaglandine con azione vasodilatatrice associato ad una rapida crescita della pressione intrarenale [15, 16].

Il secondo stadio è caratterizzato da alte pressioni intrarenali e da una elevata resistenza arteriosa intrarenale, dovuta alla riduzione del flusso ematico [15]. In questa fase la vasoconstrizione è mediata da differenti sistemi, come la renina-angiotensina, la prostaglandina-trombossano e le chinine-callicreina [15, 16]; il trombossano A₂ sembra essere la causa più importante di vasoconstrizione renale.

La terza fase dell'ostruzione è caratterizzata da una severa vasoconstrizione intrarenale e dalla riduzione del flusso sanguigno renale associata alla diminuzione della pressione intrarenale.

Le modificazioni della pressione del sistema collettore e le alterazioni dell'emodinamica renale sono state studiate soprattutto nelle ostruzioni complete unilaterali e possono differire da quelle che accadono nella ostruzione renale bilaterale o nell'ostruzione renale parziale ed intermittente [17].

Il ruolo del Doppler pulsato nella diagnosi dei pazienti con ostruzione renale è ben documentato in numerosi studi sperimentali effettuati sia in animali che negli uomini [1-4]. L'aumento della media degli IR renali nei reni ostruiti è stato correlato sia all'aumento delle resistenze vascolari renali [3, 18] che all'aumento della pressione del sistema collettore [19, 20]; entrambi sono, almeno in parte, mediati dal sistema prostaglandina-trombossano e sono modificati nei pazienti trattati con farmaci anti-infiammatori non-steroidi (FANS).

I FANS sono comunemente usati per alleviare il dolore nei pazienti con colica renale. L'azione principale di questi farmaci è quella di inibire la via delle ciclo-ossigenasi dell'acido arachidonico e di diminuire la produzione delle prostaglandine e dei trombossani.

È stato recentemente dimostrato che le modificazioni dell'emodinamica nell'ostruzione renale prodotta dall'azione dei FANS può essere rilevata usando il Doppler pulsato. Infatti, la somministrazione di diclofenac sodico causa una riduzione degli indici di resistenza in acuzia nei reni ostruiti, mentre non sono state rilevate differenze significative tra gli IR nei reni normali. [11]. Nei reni ostruiti gli IR rimangono signifi-

TABLE III.—Non obstructed patients with loin pain treated with indomethacin and with ketorolac.

Average RI	Indomethacin	Ketorolac	p
Pain side	0,61±0,03	0,62±0,04	NS
Contralateral side	0,61±0,03	0,62±0,04	NS
P	NS	NS	

negligible, in compromised kidneys they are involved in the control of renal blood flow, glomerular filtration rate, free water clearance, tubular transport, and renin release [13, 14]. In particular, there is experimental evidence that prostaglandins and thromboxanes mediate most of the changes observed in obstructed kidneys [9, 10].

In obstructed kidneys there are three distinct phases of haemodynamic alterations associated with different changes in intrarenal pressure.

First, there is a transient increase in renal blood flow mediated by vasodilating prostaglandins associated with rapidly rising intrarenal pressures [15, 16].

The second phase is characterised by high intrarenal pressures and elevation of intrarenal arterial resistance, leading to reduced blood flow [15]. In this phase vasoconstriction is likely mediated by different systems, such as the renin-angiotensin, prostaglandin-thromboxane, and kallikrein-kinin systems [15, 16]; thromboxane A₂ seems to be the most important renal vasoconstrictor.

The third phase of obstruction results in severe intrarenal vasoconstriction and reduced renal blood flow associated with decreased intrarenal pressures.

Pressure changes of the collecting system and alteration of the renal haemodynamics have been studied mainly in complete unilateral obstruction, and may differ from those occurring in complete bilateral obstruction or in partial and intermittent obstruction [17].

The role of duplex Doppler US in the diagnosis of patients with renal obstruction is well documented by many experimental studies performed both in animals and in men [1-4]. Increase of the mean renal RI in obstructed kidneys has been correlated both to the increased renal vascular resistances [3, 18] and to the increased pressure of the collecting system [19, 20]; both are, at least in part, mediated by the prostaglandin-thromboxane system and are modified in the patients treated with nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs).

NSAIDs are commonly used to relieve pain in patients with renal colic. The main mechanism of action of these drugs is inhibition of cyclooxygenase pathway of arachidonic acid with decreased prostaglandin and thromboxane production.

It has been recently demonstrated that the changes in renal haemodynamics during obstruction produced by the action of NSAIDs can be detected using duplex Doppler US. Indeed, administration of diclofenac sodium causes reduction in the resistance index in acutely obstructed kidneys, while no significant RI changes have been appre-

cattivamente più alti rispetto a quelli valutati nei reni normali, anche dopo la somministrazione dei FANS. Con il nostro studio dimostriamo che sono apprezzabili variazioni degli IR dopo la somministrazione di indometacina e di ketorolac.

La spiegazione di questi dati può essere basata solamente su ipotesi. La produzione delle prostaglandine è mediata da due differenti isoforme di cicloossigenasi, denominate COX1 e COX2 [21-23]. L'indometacina e il ketorolac sono inibitori non selettivi di entrambe le cicloossigenasi, ma studi farmacologici hanno dimostrato che il ketorolac, rispetto alla indometacina, è leggermente più selettivo verso la COX2 [22, 24]. Altre possibili spiegazioni per i nostri risultati sono legate alle differenze nella farmacocinetica di queste due sostanze. Inoltre, possono essere ipotizzati diversi meccanismi farmacologici nella inibizione delle cicloossigenasi [22], dal momento che numerose sostanze vasoattive sono attualmente implicate nella vasocostrizione renale durante una ostruzione ureterale.

Il maggiore limite del nostro studio è che l'ecografia con color Doppler viene eseguita solo dopo la somministrazione dei FANS. Infatti nel nostro ospedale, per alleviare il dolore il prima possibile, i pazienti in cui si sospetta una colica renale sono trattati immediatamente con terapia farmacologica. Di conseguenza, noi non siamo in grado di verificare altre differenze tra i gruppi di pazienti prima e dopo la somministrazione dei farmaci. Comunque, dal momento che non ci sono significative differenze nell'età e nello stato di idratazione di tutti i gruppi di pazienti, noi crediamo che questo limite non influenzi i nostri risultati.

Conclusioni

Lo studio con eco-color Doppler dei pazienti in colica renale dopo somministrazione di farmaci anti-infiammatori non steroidei richiede una particolare attenzione poiché i valori degli IR renale dipendono dal tipo di farmaco utilizzato per alleviare il dolore. Numerosi studi clinici e laboratoristici hanno dimostrato, nel corso degli anni, il ruolo del Doppler nell'imaging del rene ostruito; essi hanno evidenziato chiaramente che l'ostruzione prodotta dai calcoli renali aumenta gli IR. Per quanto concerne i pazienti con colica renale, la sensibilità del Doppler pulsato nella diagnostica è ridotta poiché l'ostruzione può essere incompleta o intermittente e poiché le variazioni dell'emodinamica renale e della pressione dei dotti collettori sono modificate dopo la somministrazione dei FANS. Secondo il nostro parere, lo studio Doppler può essere utile nella diagnosi di ostruzione renale anche dopo la somministrazione dei FANS: IR renali elevati rilevati dal lato del dolore possono portare a ripetere l'esame ecografico con più attenzione per rivalutare il tratto urinario alla ricerca di calcoli non visualizzati in precedenza. Comunque, dopo la somministrazione dei FANS la sensibilità attesa del duplex Doppler è più bassa che nei pazienti esaminati prima dell'inizio della terapia. I criteri comunemente accettati nella diagnosi di ostruzione devono, quindi, essere rivalutati dal momento che gli IR dei reni ostruiti diminuiscono significativamente mentre a livello del rene controlaterale rimangono invariati. Dal momento che le differenze tra gli IR esistenti nei reni ostruiti dipendono dal farmaco somministrato per alleviare la sintomatologia, la definizione dei nuovi limiti di soglia per gli IR può risultare difficoltosa.

ciated in the normal kidneys. [11]. In the obstructed kidney the RI remains significantly higher than in the normal one, also after administration of NSAIDs. Our study demonstrates that different RI changes are appreciable after administration of indomethacin and ketorolac. The explanation of this finding is speculative. Prostaglandin formation is mediated by two different cyclooxygenase isoforms, designated as COX1 and COX2 [21-23]. Indomethacin and ketorolac are non selective inhibitors of both cyclooxygenases, but pharmacological studies demonstrate that ketorolac is slightly more selective to COX2 than indomethacin [22,24]. Other possible explanations of our findings may rely on differences in the pharmacokinetics of the two drugs; moreover, pharmacological mechanisms different from inhibition of cyclooxygenases can be hypothesized [22], since a variety of vasoactive substances are actually involved in renal vasoconstriction during ureteral obstruction.

There is a major limitation of this study. Colour Doppler US was performed only after administration of NSAIDs, since at our hospital patients with suspected renal colic are treated immediately after the admission to the emergency department to relieve pain as soon as possible. As a consequence, we are unable to check for possible differences among the groups of patients before the administration of the drugs.

However, since there are no significant differences in age and hydration status of all groups of patients, we believe that this limitation does not significantly bias the value of our results.

Conclusions

Numerous clinical and laboratory studies have been performed over the past years evaluating the role of duplex Doppler US in imaging obstruction; they clearly demonstrate that obstruction produces elevated RI. As regards patients with renal colic, the sensitivity of duplex Doppler US in the diagnosis is reduced because the obstruction can be incomplete or intermittent, and because the changes in renal haemodynamics and collecting system pressure are modified after administration of NSAIDs. In our opinion, duplex Doppler US can be useful for the diagnosis of renal obstruction also after administration of NSAIDs: elevated renal RI on the side of the pain can lead to careful repeated US evaluation of the urinary tract to search for a missed stone. However, after administration of NSAIDs the expected diagnostic sensitivity of duplex Doppler US is lower than in patients examined before treatment. Moreover, the commonly accepted criteria for the diagnosis of obstruction must be reconsidered since the RI of the obstructed kidney decreases significantly, while that of the contralateral kidney remains unchanged. Since RI differences exist in the obstructed kidney depending on the drug that has been used to relieve symptoms, definition of new RI thresholds might be difficult.

Bibliografia/References

- 1) Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Acute renal obstruction: evaluation with intrarenal duplex Doppler and conventional US. *Radiology* 186: 685-688, 1993.
- 2) Platt JF, Rubin JM, Ellis JH: Distinction between obstructive and nonobstructive pyelocaliectasis with duplex Doppler sonography. *Am J Roentgenol* 153: 997-1000, 1989.
- 3) Platt JF: Duplex Doppler evaluation of native kidney dysfunction: obstructive and nonobstructive disease. *AJR* 158: 1035-1042, 1992.
- 4) Platt JF: Advances in ultrasonography of urinary tract obstruction. *Abdom Imaging* 23: 3-9, 1998.
- 5) Tublin ME, Dodd GD, Verdile VP: Acute renal colic: diagnosis with duplex Doppler US. *Radiology* 193: 697-701, 1994.
- 6) Deloye LA, Cronan JJ, Breslaw BH *et al*: New techniques of ultrasound and Doppler in the prospective evaluation of acute renal obstruction. Do they replace the intravenous urogram? *Abdom Imaging* 20: 58-63, 1995.
- 7) Lee HJ, Kim SH, Jeong YK *et al*: Doppler sonographic resistive index in obstructed kidneys. *J Ultrasound Med* 15: 613-618, 1996.
- 8) Shokeir AA, Abdulmaaboul M: Resistive index in renal colic: a prospective study. *Br J Urol* 83: 378-382, 1999.
- 9) Perlmutter A, Miller L, Trimble LA *et al*: Toradol, an NSAID used for renal colic, decreases renal perfusion and ureteral pressure in a canine model of unilateral ureteral obstruction. *J Urol* 149: 926-930, 1993.
- 10) Frøkiær J, Nielsen AS, Knudsen L *et al*: The effect of indomethacin infusion on renal hemodynamics and on the renin-angiotensin system during unilateral ureteral obstruction of the pig. *J Urol* 150: 1557-1563, 1993.
- 11) Shokeir AA, Abdulmaaboul M, Farage Y *et al*: Resistive index in renal colic: the effect of nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Br J Urol* 84: 249-251, 1999.
- 12) Platt JF: Doppler ultrasound of the kidney. *Semin Ultrasound CT MRI* 18: 22-32, 1997.
- 13) Dunn MJ, Zambraski EJ: Renal effects of drugs that inhibit prostaglandin synthesis. *Kidney Int* 18: 609-622, 1980.
- 14) Ichikawa I, Brenner BM: Importance of efferent arteriolar vascular tone in regulation of proximal tubular fluid reabsorption and glomerulotubular balance in the rat. *J Clin Invest* 65: 1192-1201, 1980.
- 15) Klahr S: Pathophysiology of obstructive nephropathy: a 1991 update. *Semin Nephrol* 11:156-168, 1991.
- 16) Yarger WE, Schocken DD, Harris RH: Obstructive nephropathy in the rat: possible roles of the renin-angiotensin system, prostaglandins and thromboxanes in postobstructive renal function. *J Clin Invest* 65: 400-412, 1980.
- 17) Ryan PC, Maher KP, Murphy B *et al*: Experimental partial ureteric obstruction: pathophysiological changes in upper tract pressures and renal blood flow. *J Urol* 138: 674-678, 1987.
- 18) Platt JF: Urinary obstruction. *Radiol Clin North Am* 34: 1113-1128, 1996.
- 19) Pope JC, Showalter PR, Milam DF *et al*: Intrapelvic pressure monitoring in the partially obstructed porcine kidneys. *Urology* 44: 565-571, 1994.
- 20) Fung LCT, Steckler RE, Khoury AE *et al*: Intrarenal resistive index correlates with renal pelvis pressure. *J Urol* 152: 607-611, 1994.
- 21) Vane JR, Bakhle YS, Botting RM: Cyclooxygenases 1 and 2. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 38: 97-120, 1998.
- 22) Herschman HR: Prostaglandin synthase 2. *Biochim Biophys Acta* 1299: 125-140, 1996.
- 23) Otto JC, Smith WL: Prostaglandin endoperoxide synthases-1 and -2. *J Lipid Mediat Cell Signal* 12: 139-156, 1995.
- 24) Cryer B, Feldman M: Cyclooxygenase-1 and cyclooxygenase-2 selectivity of widely used nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Am J Med* 104: 413-421, 1998.

*Dott. M. Bertolotto
UCO di Radiologia
Università degli Studi di Trieste
Ospedale di Cattinara
Strada di Fiume 447
34149 Trieste TS
Tel. 040/3994372
Fax 040/3994500
E-mail: bertolot@univ.trieste.it*