

# 急性心筋梗塞症患者における造影剤誘発性腎症の臨床的意義

# Clinical Impact of Nephropathy Induced by Contrast Medium in Patients With Acute Myocardial Infarction Undergoing Emergent Coronary Angiography

重城健太郎  
山口 淳一  
大林 賢史  
鈴木 香里  
関口 治樹  
長嶋 道貴  
鶴見由起夫  
笠 貫 宏

Kentaro JUJO, MD  
Junichi YAMAGUCHI, MD  
Kenji OBAYASHI, MD  
Kaori SUZUKI, MD  
Haruki SEKIGUCHI, MD  
Michitaka NAGASHIMA, MD  
Yukio TSURUMI, MD  
Hiroshi KASANUKI, MD, FJCC

### Abstract

**Objectives.** The incidence of contrast-induced nephropathy (CIN) after coronary angiography and the prognostic value in patients with acute myocardial infarction remains to be determined. This study investigated the frequency, predictors of CIN, and the prognostic significance of CIN in acute myocardial infarction patients undergoing emergent coronary angiography.

**Methods.** This study included 132 consecutive acute myocardial infarction patients undergoing emergent coronary angiography within 24 hr after the onset between January 1999 and June 2001. The serum creatinine concentration was measured on admission and at 48 hr after contrast medium exposure. CIN was defined as an increase in serum creatinine from the baseline  $\geq 0.5$  mg/dl or  $\geq 25\%$  at 48 hr after emergent coronary angiography. The patient characteristics, and in-hospital and long-term mortality were compared between the CIN and non-CIN groups.

**Results.** CIN occurred in 15 patients (11.4%) after emergent coronary angiography. The predictor of CIN development was preexisting renal impairment (serum creatinine concentration  $\geq 1.2$  mg/dl on presentation; 21.9% vs 8.0%, odds ratio 3.22, 95% confidence interval 1.07 - 9.74,  $p = 0.04$ ). In-hospital mortality was significantly higher in the CIN group than in the non-CIN group (13.3% vs 1.7%; odds ratio 8.85, 95% confidence interval 1.15 - 68.2,  $p = 0.01$ ). The long-term mortality (mean follow-up period of 40 months) was also higher in the CIN group (26.7% vs 8.6%; hazard ratio 3.91, 95% confidence interval 1.21 - 12.5,  $p = 0.02$ ).

**Conclusions.** CIN was an independent predictor of both in-hospital and long-term mortality in acute myocardial infarction patients undergoing emergent coronary angiography. Preexisting renal insufficiency was associated with subsequent CIN.

J Cardiol 2006 Jul; 48(1): 9-16

### Key Words

■ Contrast media      ■ Renal function (nephropathy)      ■ Prognosis  
■ Myocardial infarction, treatment      ■ Angiocardiology

東京女子医科大学 循環器内科: 〒162 - 8666 東京都新宿区河田町8 - 1

Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo

Address for correspondence: JUJO K, MD, Department of Cardiology, Tokyo Women's Medical University, Kawada-cho 8 - 1, Shinjuku-ku, Tokyo 162 - 8666; E-mail: juken1123@hotmail.co.jp

Manuscript received March 15, 2006; revised April 24, 2006; accepted April 24, 2006

## はじめに

近年，急性心筋梗塞症に対する急性期冠動脈形成術（primary percutaneous coronary intervention: primary PCI）が，急性期の血栓溶解療法に比べ予後を有意に改善するという報告が多い<sup>1)</sup>。欧米では地理的な条件から急性心筋梗塞の急性期に血栓溶解療法が施行されることが多いが，我が国においてはPCI施行可能施設が多く，primary PCIが選択される頻度が高いことが特徴である<sup>2)</sup>。一方で造影剤使用に起因するPCI後の重度の腎障害は心血管障害の発生および生命予後と関連し，造影剤誘発性腎症（contrast-induced nephropathy: CIN）は冠動脈再灌流治療後の独立した生命予後規定因子であるとの報告もある<sup>3-6)</sup>。しかしながら，CINの発症が急性心筋梗塞患者において院内および遠隔期予後に与える影響については，いまだ十分に検討されてはいない。

今回我々は，緊急冠動脈造影を行った急性心筋梗塞患者において，CINの発症に寄与する臨床背景因子を検討するとともに，CINの合併が院内および遠隔期予後に与える影響について検討した。

## 対象と方法

### 1. 対象

1999年1月 - 2001年6月に当院に入院した発症24時間以内の急性心筋梗塞連続231例のうち，緊急の冠動脈造影を行った患者は148例であった。今回の検討では，使用した造影剤量が不明である患者および血液透析療法施行中の患者16例を除外した132例を対象とした。対象をCIN発症群とCIN非発症群に分け，臨床背景因子，院内および遠隔期予後（全死亡）について2群間で比較検討を行った。

### 2. 定義

急性心筋梗塞症患者は発症24時間以内に入院した典型的な胸痛もしくは心電図変化に加えて，心筋逸脱酵素が正常値の2倍以上に上昇した症例とし<sup>7)</sup>，緊急冠動脈造影は，心筋梗塞発症後24時間以内に行った経皮的冠動脈造影と定義した。またCINは過去の報告になら<sup>4,6)</sup>，造影剤使用前と使用48時間後の血清クレアチニン値を比較し，絶対値で0.5mg/dlもしくは相対値で25%以上増加したものと定義した。血清クレ

アチニン値による腎機能障害のカットオフ値は，今回の解析対象患者の平均年齢およびこれまでの報告から<sup>8)</sup>，糸球体濾過率60ml/min/1.73m<sup>2</sup>に近似すると考えられる1.2mg/dlとした。

### 3. 統計学的処理

連続値データは正規分布を仮定できる場合には平均±標準偏差を，仮定できない場合には中央値と25，75パーセンタイルを用いて表記し，2群間の比較にはStudentの*t*検定，Mann-Whitney *U*検定を用いた。カテゴリーデータは頻度を表記し，2群間の比較には<sup>2</sup>検定を使用した。院内予後予測因子の解析にはステップワイズ変数選択法を用いた多変量logistic regression modelを用いた。累積生存率の算出にはKaplan-Meier法を，ハザード比の算出にはCox's proportional-hazards modelを用いた。統計学的有意水準は両側検定での*p* < 0.05と定義した。統計処理はSAS System 8e (SAS Institute Inc.)を用いた。

## 結 果

### 1. 患者背景の比較

緊急冠動脈造影を行った急性心筋梗塞症患者連続132例のうち，15例(11.4%)にCINの発症を認めた。CIN発症群とCIN非発症群における患者背景についての単変量解析では，年齢，性別，高血圧罹患率，糖尿病罹患率，高脂血症罹患率，喫煙率，心筋梗塞の既往，冠動脈バイパス術施行歴，前壁梗塞の頻度，Killip分類による心不全の重症度，発症から入院までの時間，発症から再灌流までの時間，入院後最大クレアチンキナーゼ値，造影剤使用量，使用造影剤の種類およびPCI施行の有無に2群間で有意差が認められなかったが，入院時に血清クレアチニン値1.2mg/dl以上の腎機能障害を持つ症例はCIN発症群において有意に高率であった（Table 1）。

一方，入院時の腎機能に着目すると，入院時の血清クレアチニン値が1.2mg/dl以上の腎機能障害を持つ32例のうち7例(21.9%)にCINが発症しており，血清クレアチニン値1.2mg/dl未満の正常腎機能症例100例中8例(8.0%)と比較して有意に高く，入院時の腎機能障害はCIN発症の予測因子であった（オッズ比3.22，95%信頼区間1.07 - 9.74；Table 2）。

Table 1 Patient characteristics

	Non-CIN group (n = 117)	CIN group (n = 15)	p value
Age( yr )	64.6 ± 11.4	67.8 ± 11.8	0.31
Male	90( 76.9% )	12( 80.0% )	0.79
Systemic hypertension	71( 60.7% )	11( 73.3% )	0.34
Diabetes mellitus	47( 40.2% )	7( 46.7% )	0.63
Hyperlipidemia	69( 59.0% )	9( 60.0% )	0.93
Smoking	79( 67.5% )	10( 66.7% )	0.95
Prior myocardial infarction	23( 19.7% )	4( 26.7% )	0.53
Prior CABG	2( 1.7% )	0( 0% )	0.61
Anterior myocardial infarction	63( 53.8% )	9( 60.0% )	0.65
Killip Ⅰ classification			
1	100( 85.5% )	10( 66.7% )	} 0.07
2 - 4	17( 14.5% )	5( 33.3% )	
Onset-admission( hr )	5.4( 2.2 - 6.4 )*	5.9( 2.5 - 7.1 )*	0.79
Onset-reperfusion( hr )	6.5( 3.6 - 7.3 )*	6.9( 3.8 - 8.8 )*	0.73
Peak creatine kinase	3,311 ± 2,994	4,471 ± 3,074	0.16
Contrast volume( ml )	145.4 ± 56.4	135.8 ± 45.4	0.53
Contrast			
Iopamidol	104( 88.9% )	13( 86.7% )	} 0.82
Iomeprol	9( 7.7% )	1( 6.7% )	
Ioxaglic acid	4( 3.4% )	1( 6.7% )	
PCI	92( 78.6% )	14( 93.3% )	0.18
Serum Cr ≥ 1.2 mg/dl	25( 21.4% )	7( 46.7% )	0.03

Continuous values are mean ± SD. \* Median( interquartile range )

CIN = contrast-induced nephropathy; CABG = coronary artery bypass grafting; PCI = percutaneous coronary intervention; Cr = creatinine.

Table 2 Frequency of CIN development after emergent coronary angiography

	Frequency	Odds ratio	95%CI	p value
Serum Cr < 1.2mg/dl	8/100( 8.0% )	1.00		
Serum Cr ≥ 1.2mg/dl	7/32( 21.9% )	3.22	1.07 - 9.74	0.04
Serum Cr ( per 1 mg/dl increased )		1.67	0.71 - 3.96	0.24 ( Trend test )

CI = confidence interval. Other abbreviations as in Table 1.

## 2. 予 後

症例全体の院内死亡率は3.0%であったが，CIN非発症群で1.7%，CIN発症群で13.3%とCIN発症群で有意に高率であった(オッズ比8.85，95%信頼区間1.15 - 68.2; Table 3)。

平均追跡期間40ヵ月，追跡率100%の遠隔期予後については，全体での死亡率は10.6%であったが，CIN非発症群で8.6%，CIN発症群で26.7%とCIN発症群で

観察期間中の全死亡が有意に多く認められた(ハザード比3.91，95%信頼区間1.21 - 12.5; Table 4, Fig. 1)。

入院時の腎機能障害の有無およびCIN発症の有無により患者を4群に分けて，院内死亡率，遠隔期死亡率を検討すると，入院時に腎機能障害が認められず，CINを発症した患者の院内および遠隔期予後はそれぞれ12.5%，25.0%であり，入院時に腎機能障害を有し，かつCINを発症した患者(院内予後14.3%，遠隔期予

**Table 3 In-hospital mortality**

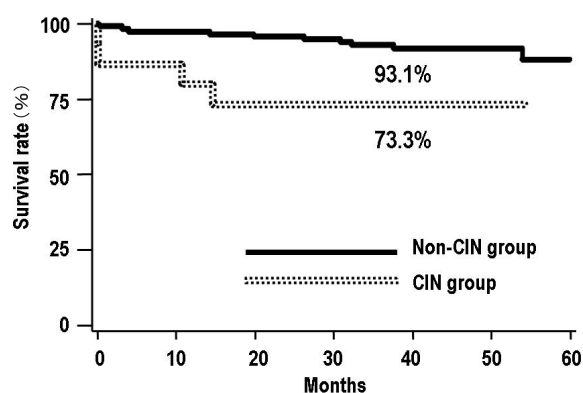
	Mortality( % )	Odds ratio	95%CI	p value
Non-CIN group	1.7	1.00		
CIN group	13.3	8.85	1.15 - 68.2	0.01

Abbreviations as in Table 1, 2.

**Table 4 Long-term mortality**

	Mortality( % )	Hazard ratio	95%CI	p value
Non-CIN group	8.6	1.00		
CIN group	26.7	3.91	1.21 - 12.5	0.02

Abbreviations as in Tables 1, 2.



**Fig. 1 Survival curve after administration of contrast medium in emergent percutaneous coronary angiography**

The survival rate of patients with contrast-induced nephropathy was lower than that of non-CIN patients (hazards ratio 3.91, 95% confidence interval 1.21 - 12.5) Survival rates of the CIN and non-CIN groups were 93.1% and 73.3% at 40 months, respectively.

Abbreviation as in Table 1.

後28.6%)と同程度であった( Table 5 ).

### 3. 死 因

院内死亡4例に関しては、CIN発症群2例のどちらも心臓死であり、CIN非発症群では心臓死1例、非心臓死1例であった。また遠隔期死亡10例に関しては、心臓死1例、非心臓死3例、死因不明が6例であった( Table 6 )。

### 考 察

今回の我々の検討では全症例の11.4%にCINの発症を認めた。Rihalら<sup>9)</sup>は血清クレアチニン値0.5mg/dl以

上の増加で定義したCIN発症率をPCI症例全体で3.3%と報告しており、McCulloughら<sup>4)</sup>は25%以上の増加で定義したCIN発症率を14.5%であるとしている。さらに急性心筋梗塞患者に限定すれば、208例のPCI症例について検討したMarenziら<sup>6)</sup>の報告では、CINを0.5mg/dl以上の上昇で定義しており、CIN発生頻度は19%であった。CIN発生頻度は、その定義、対象患者の入院時腎機能、および糖尿病罹患率などにより大きく変動する。今回の検討では0.5mg/dlおよび25%の増加のいずれもCINと定義したが、発症頻度はこれまでの報告と同程度であった。また、CIN発症群ではCIN非発症群に比べて院内および遠隔期予後が不良であることが示された。

CINの発生要因は複雑で不明である部分も多いが、これまでの報告から大きく2つに分類できると考えられる。1つは腎臓の血行動態変化、もう1つは造影剤による尿細管障害である。

前者に関しては、造影剤の血管内皮細胞に対する作用により血管拡張物質(NO, プロスタグランジン<sub>I<sub>2</sub></sub>)の産生が低下し、血管収縮物質(エンドセリン, プロスタグランジン<sub>E<sub>2</sub></sub>)の産生が増加することによってもたらされる腎血流量の減少、および造影剤による血液粘稠度の上昇に起因する動脈塞栓などが原因とされている。また、高浸透圧性造影剤を使用すると、Macula densa細胞からアデノシンが放出され輸出細動脈の収縮が起こり、vasa recta(直血管)へ流れる血液量が減少するため腎髄質が低酸素に陥ると考えられている。これらに加えて急性心筋梗塞患者では血行動態が不安定

**Table 5 In-hospital and long-term mortality in each sub-group**

	Non-CIN group( % )		CIN group( % )	
	In-hospital	Long-term	In-hospital	Long-term
Cr < 1.2 mg/dl	2.2	8.7	12.5	25.0
Cr ≥ 1.2 mg/dl	4.0	20.0	14.3	28.6

Abbreviations as in Table 1.

**Table 6 Cause of death in observation period**

	In-hospital ( n = 4 )	Long-term ( n = 10 )
Non-CIN group		
Cardiac	1	0
Non cardiac	1	3
Unknown	0	5
CIN group		
Cardiac	2	1
Non cardiac	0	0
Unknown	0	1

Abbreviation as in Table 1.

となり、心拍出量の低下をきたし糸球体濾過量が減少する危険性が高くなっている。

後者に関しては、造影剤による直接的な尿管上皮細胞の傷害に加え、間質の炎症が発生、波及することによって間接的に上皮細胞が傷害されることが原因と考えられている。また、上皮細胞障害時にはアポトーシスの誘導が起こっていることも動物実験で確認されている。さらには造影剤が抗酸化酵素の活性を抑えるため、血管内の過酸化物質(フリーラジカル)が増加することで尿管障害をきたすとも考えられている<sup>10-13)</sup>。これまでの報告の中には、糸球体濾過量の減少、糖尿病の罹患、造影剤使用量、中等度以上の心不全の存在が上記の機序を介したCIN発症のリスクファクターであるとする例もある<sup>14,15)</sup>。

今回の検討において、CIN発症の予測因子は入院時の血清クレアチニン値が1.2mg/dl以上の腎機能障害の存在のみであった。中等度以上の心不全はCIN発症群に多い傾向( $p = 0.07$ )がみられたが、従来から腎機能障害の増悪因子といわれている糖尿病、高血圧および造影剤使用量などの患者背景について、CIN発症群とCIN非発症群で有意差が認められなかったことに関しては、今回の検討症例数が少ないことに原因がある可

能性も考えられ、今後多数例での検討を要すると思われる。

これまでも急性心筋梗塞患者において、入院時の腎機能障害が独立した予後規定因子となることは、Yamaguchiら<sup>16)</sup>により報告されているが、今回の検討では、正常腎機能患者100例においても8例(8%)の症例がCINを発症しており、入院時に腎機能が正常の患者でも、いったんCINを発症すると腎機能障害を有する患者と同等の死亡率となることが示された。これは単に入院時の腎機能障害の存在のみが予後を規定しているわけではなく、CINの発症も院内予後および遠隔期予後を不良にしていることを意味し、注目すべき点であると考えられた。しかしながら、入院時正常腎機能患者のうちCINを発症した8例と非発症であった92例の入院時患者背景の比較では有意な相違は認められず、正常腎機能患者における緊急冠動脈造影検査前のCIN発症予測因子を同定するには至らなかった。

今回の検討からはCINの予防が予後改善に結びつくか否か不明であるが、緊急冠動脈造影検査施行時には全症例に対しCIN発症を予防する何らかの手段を講じることによって予後が改善される可能性は否定されない。これまでも造影時の腎保護のための具体的な方法として多くのことが試みられてきた。その中で腎血管拡張作用を期待したアデノシン拮抗薬<sup>17,18)</sup>、ドパミン受容体アゴニスト<sup>19,20)</sup>、Ca拮抗薬<sup>21,22)</sup>、エンドセリン受容体拮抗薬<sup>23)</sup>、プロスタグランジンE<sub>1</sub><sup>24)</sup>などの前投与や抗酸化作用を狙ったアスコルビン酸<sup>25)</sup>の前投与、および造影剤の尿管上皮細胞障害の軽減を目的とした冠動脈造影検査中の血液透析療法<sup>26,27)</sup>についてはいまだ有効性が明らかではない。一方で、冠動脈造影前に生理食塩水の持続点滴を行って糸球体濾過量の増加を試みる方法、抗酸化作用を持つN-アセチルシステインの内服<sup>28-33)</sup>、造影時に非イオン性の等張造影剤を可能な限り低用量で用いる方法<sup>34)</sup>は、CIN発症リスクを低下させるという報告が多くみられ、臨床的に

有用であると考えられる。しかしながら、これらの方法はいずれも待機的な造影検査では施行可能であるが、緊急冠動脈造影時には時間的な猶予がないことから施行困難である。したがって、今後はCIN発症に対して時間的な制約のない何らかの予防策を検討する必要があると考えられた。

#### 本研究の限界

今回の検討は単一施設の症例によるものであり、対象症例数も非常に少数である。CIN発症のリスク因子が明らかにされなかったことについては、対象症例が少数であったことに起因している可能性を否定できない。また死因についての検討でも、施行例が少数であったことにより十分な考察が困難であった。今後さ

らに多数例での検討を要すると考えられた。

#### 結 語

急性心筋梗塞症例において、CINは血清クレアチニン値1.2mg/dl以上の腎機能障害を持つ症例に多くみられ、院内および長期予後不良の予測因子であった。また、入院時血清クレアチニン値が正常範囲であっても、いったんCINを発症すると、入院時血清クレアチニン値高値の患者と同等に、院内予後および遠隔期予後が不良となることは注目すべき点である。急性心筋梗塞患者においては入院時の腎機能障害の有無にかかわらず、CIN発症予防を考慮することが必要であり、その方法について今後検討すべきであると考えられた。

#### 要 約

目 的: 急性心筋梗塞症患者において緊急冠動脈造影施行後の造影剤誘発性腎症(CIN)の発生頻度、要因および臨床的意義を明らかにする。

方 法: 1999年1月-2001年6月に当院に入院した急性心筋梗塞連続231例のうち、発症24時間以内に緊急冠動脈造影検査を施行した132例において、入院時(造影剤使用前)と造影剤使用48時間後の血清クレアチニン値を比較した。血清クレアチニン値について、絶対値で0.5mg/dl以上もしくは相対値で25%以上の上昇が認められた場合をCINと定義し、発症者の臨床背景因子を検討するとともに、CINが院内および遠隔期予後に与える影響を検討した。

結 果: CINは132例中15例(11.4%)に発症した。血清クレアチニン値が1.2mg/dl以上の腎機能障害を有する患者ではCINの発症が有意に多かった(21.9% vs 8.0%; オッズ比3.22, 95%信頼区間1.07-9.74,  $p = 0.04$ )。CIN発症群の院内予後および遠隔期予後(平均追跡期間40ヵ月)はともにCIN非発症群に比べて有意に不良であった(院内死亡率: CIN発症群 vs CIN非発症群 = 13.3% vs 1.7%, オッズ比8.85, 95%信頼区間1.15-68.2,  $p = 0.01$ ; 遠隔期死亡率: 26.7% vs 8.6%, ハザード比3.91, 95%信頼区間1.21-12.5,  $p = 0.02$ )。

結 論: 急性心筋梗塞患者の入院時の血清クレアチニン値の高値はCIN発症の予測因子であることが示された。また、CINの発症は院内および遠隔期予後の独立した予測因子であった。

*J Cardiol 2006 Jul; 48(1): 9-16*

#### 文 献

- 1) Le May MR, Labinaz M, Davies RF, Marquis JF, Laramee LA, O'Brien ER, Williams WL, Beanlands RS, Nichol G, Higginson LA: Stenting versus thrombolysis in acute myocardial infarction trial(STAT). *J Am Coll Cardiol* 2001; **37**: 985-991
- 2) Kasanuki H, Honda T, Haze K, Sumiyoshi T, Horie T, Yagi M, Yamaguchi J, Ishii Y, Fujii S, Nagashima M, Okada H, Koganei H, Koyanagi R, Tsurumi Y, Kimura H, Ogawa H; HIJAMI Investigators: A large-scale prospective cohort study on the current status of therapeutic modal-

- ities for acute myocardial infarction in Japan: Rationale and initial results of the HIJAMI Registry. *Am Heart J* 2005; **150**: 411-418
- 3) Cavusoglu E, Chhabra S, Marmur JD, Kini A, Sharma SK: The prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Minerva Cardioangiol* 2004; **52**: 419-432
- 4) McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, Levin RN, O'Neill WW: Acute renal failure after coronary intervention: Incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 1997; **103**: 368-375
- 5) Best PJ, Lennon R, Ting HH, Bell MR, Rihal CS, Holmes

- DR, Berger PB: The impact of renal insufficiency on clinical outcomes in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2002; **39**: 1113 - 1119
- 6) Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, Campodonico J, De Metrio M, Marana I, Grazi M, Veglia F, Bartorelli AL: Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1780 - 1785
- 7) Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE: International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984; **108**: 150 - 158
- 8) Anavekar NS, McMurray JJ, Velazquez EJ, Solomon SD, Kober L, Rouleau JL, White HD, Nordlander R, Maggioni A, Dickstein K, Zelenkofske S, Leimberger JD, Califf RM, Pfeffer MA: Relation between renal dysfunction and cardiovascular outcomes after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; **351**: 1285 - 1295
- 9) Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, Singh M, Bell MR, Barsness GW, Mathew V, Garratt KN, Holmes DR Jr: Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002; **105**: 2259 - 2264
- 10) Ueda J, Nygren A, Hansell P, Ulfendahl HR: Effect of intravenous contrast media on proximal and distal tubular hydrostatic pressure in the rat kidney. *Acta Radiol* 1993; **34**: 83 - 87
- 11) Battenfeld R, Khater A el-R, Drommer W, Guenzel P, Kaup FJ: Ioxaglate-induced light and electron microscopic alterations in the renal proximal tubular epithelium of rats. *Invest Radiol* 1991; **26**: 35 - 39
- 12) Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, McCann WP: Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 64 - 71
- 13) Hizoh I, Haller C: Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: Hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol* 2002; **37**: 428 - 434
- 14) McCullough PA, Sandberg KR: Epidemiology of contrast-induced nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2003; **4**( Suppl 5): S3 - S9
- 15) Han YL, Zang HY, Jing QM, Wang SL, Wang DM, Wang ZL: Protection of renal function during interventional diagnostic or therapeutic procedures in coronary heart disease patients complicated by chronic renal insufficiency. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2004; **16**: 530 - 532 (in Chinese with Eng abstr)
- 16) Yamaguchi J, Kasanuki H, Ishii Y, Yagi M, Ogawa H, Fujii S, Koganei H, Okada H, Kimura H, Horie T, Haze K, Sumiyoshi T, Honda T; HIJC Study Group: Prognostic significance of serum creatinine concentration for in-hospital mortality in patients with acute myocardial infarction who underwent successful primary percutaneous coronary intervention (from the Heart Institute of Japan Acute Myocardial Infarction [HIJAMI] Registry). *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1526 - 1528
- 17) Kapoor A, Kumar S, Gulati S, Gambhir S, Sethi RS, Sinha N: The role of theophylline in contrast-induced nephropathy: A case-control study. *Nephrol Dial Transplant* 2002; **17**: 1936 - 1941
- 18) Erley CM, Duda SH, Rehfuß D, Scholtes B, Bock J, Müller C, Osswald H, Risler T: Prevention of radiocontrast-media-induced nephropathy in patients with pre-existing renal insufficiency by hydration in combination with the adenosine antagonist theophylline. *Nephrol Dial Transplant* 1999; **14**: 1146 - 1149
- 19) Hans SS, Hans BA, Dhillon R, Dmuchowski C, Glover J: Effect of dopamine on renal function after arteriography in patients with pre-existing renal insufficiency. *Am Surg* 1998; **64**: 432 - 436
- 20) Gare M, Haviv YS, Ben-Yehuda A, Rubinger D, Bdolah-Abram T, Fuchs S, Gat O, Popovtzer MM, Gotsman MS, Mosseri M: The renal effect of low-dose dopamine in high-risk patients undergoing coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 1999; **34**: 1682 - 1688
- 21) Spangberg-Viklund B, Berglund J, Nikonoff T, Nyberg P, Skau T, Larsson R: Does prophylactic treatment with felodipine, a calcium antagonist, prevent low-osmolar contrast-induced renal dysfunction in hydrated diabetic and nondiabetic patients with normal or moderately reduced renal function? *Scand J Urol Nephrol* 1996; **30**: 63 - 68
- 22) Neumayer HH, Junge W, Kufner A, Wenning A: Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: A prospective randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989; **4**: 1030 - 1036
- 23) Wang A, Holcslaw T, Bashore TM, Freed MI, Miller D, Rudnick MR, Szerlip H, Thames MD, Davidson CJ, Shusterman N, Schwab SJ: Exacerbation of radiocontrast nephrotoxicity by endothelin receptor antagonism. *Kidney Int* 2000; **57**: 1675 - 1680
- 24) Koch JA, Plum J, Grabensee B, Modder U: Prostaglandin E1: A new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? *Nephrol Dial Transplant* 2000; **15**: 43 - 49
- 25) Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, Iokovis P, Greenwood DC, Manginas A, Voudris V, Pavlides G, Buller CE, Kremastinos D, Cokkinos DV: Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004; **110**: 2837 - 2842
- 26) Vogt B, Ferrari P, Schonholzer C, Marti HP, Mohaupt M, Wiederkehr M, Cereghetti C, Serra A, Huynh-Do U, Uehlinger D, Frey FJ: Prophylactic hemodialysis after radiocontrast media in patients with renal insufficiency is potentially harmful. *Am J Med* 2001; **111**: 692 - 698
- 27) Marenzi G, Marana I, Lauri G, Assanelli E, Grazi M, Campodonico J, Trabattini D, Fabbicocchi F, Montorsi P, Bartorelli AL: The prevention of radiocontrast-agent-induced nephropathy by hemofiltration. *N Engl J Med* 2003; **349**: 1333 - 1340
- 28) Briguori C, Colombo A, Airoidi F, Violante A, Castelli A, Balestrieri P, Paolo Elia P, Golia B, Lepore S, Riviezzo G, Scarpato P, Librera M, Focaccio A, Ricciardelli B: N-Acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 762 - 765
- 29) Tepel M, Zidek W: N-Acetylcysteine in nephrology: Contrast nephropathy and beyond. *Opin Nephrol Hypertens* 2004; **13**: 649 - 654
- 30) Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D, Seidelin P, Daly P, Ross J, McLaughlin PR, Ing D, Lewycky P, Barolet A, Schwartz

- L: N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J* 2004; **148**: 690 - 695
- 31) Guru V, Fremez SE: The role of N-acetylcysteine in preventing radiographic contrast-induced nephropathy. *Clin Nephrol* 2004; **62**: 77 - 83
- 32) Misra D, Leibowitz K, Gowda RM, Shapiro M, Khan IA: Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy after cardiovascular procedures: A meta-analysis. *Clin Cardiol* 2004; **27**: 607 - 610
- 33) Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, Sutander A, Williams T, Fox RS, Levin A: A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: Lack of effect. *Am Heart J* 2004; **148**: 422 - 429
- 34) Bader BD, Berger ED, Heede MB, Silberbaur I, Duda S, Risler T, Erley CM: What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004; **62**: 1 - 7