

輸液，経口Nアセチルシステイン，炭酸水素ナトリウム，等浸透圧造影剤からなる腎保護クリニカルパスによる心臓カテーテル検査後の造影剤腎症予防

Prevention of Contrast-Induced Nephropathy Using Cardiac Catheterization Combined With Hydration, Oral N-Acetylcysteine, Sodium Bicarbonate and Iso-Osmolar Contrast Agents

星野 温*
榎本 聖子
川人 浩之
倉田 博之
中原 祥文
中村 隆志

Atsushi HOSHINO, MD*
Satoko ENOMOTO, MD
Hiroyuki KAWAHITO, MD
Hiroyuki KURATA, MD
Yoshifumi NAKAHARA, MD
Takashi NAKAMURA, MD

Abstract

Objectives. Contrast-induced nephropathy (CIN) after coronary angiography is a serious complication with an unfavorable prognosis. If CIN is persistent in the chronic phase, the prognosis is much worsened. We evaluated the efficacy of a new clinical therapy consisting of cardiac catheterization combined with hydration, oral N-acetylcysteine, sodium bicarbonate and iso-osmolar contrast agents.

Methods. The clinical therapy was applied to patients with pre-existent chronic renal insufficiency who underwent elective coronary angiography between December 2005 and December 2006. The incidence of CIN (defined as an increase $\geq 25\%$ and/or ≥ 0.5 mg/dl in serum creatinine) persisting in the chronic phase at 30–60 days was examined in therapy era patients and compared with non-therapy era patients treated between January 2004 and November 2005, as well as patients with creatinine clearance < 40 ml/min.

Results. The clinical therapy was applied to 31 of 517 consecutive patients who underwent coronary angiography. CIN persisting in the chronic phase at 30–60 days occurred in 28 of 808 consecutive non-therapy era patients and 8 of 517 consecutive therapy era patients (3.5% vs 1.8%, $p < 0.05$). Excluding emergent cases, it occurred in 23 of 752 non-therapy era patients and 5 of 466 therapy era patients (3.1% vs 1.1%, $p < 0.05$). The patients with pre-existent chronic renal insufficiency (creatinine clearance < 40 ml/min) included 66 non-therapy era patients, and 21 of 31 therapy patients. Serum creatinine increased in the non-therapy era group ($p < 0.01$), but not in the therapy group. CIN persisting in the chronic phase at 30–60 days occurred in 21 non-therapy era group but in none of the therapy group.

Conclusions. Therapy for patients with renal failure consisting of cardiac catheterization combined with hydration, oral N-acetylcysteine, sodium bicarbonate and iso-osmolar contrast agents is effective to prevent CIN in the chronic phase.

—J Cardiol 2007 Aug; 50(2): 119–126

Key Words

- Angiography
- Renal function (contrast-induced nephropathy)
- Prevention (clinical pathway)

済生会滋賀県病院 循環器科: 〒520–3046 滋賀県栗東市大橋 2–4–1; * (現)京都府立医科大学 循環器内科: 〒602–8566 京都市上京区河原町通広小路樋井町465

Department of Cardiology, Saiseikai Shiga Hospital, Shiga; *(present) Department of Cardiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kyoto

Address for correspondence: HOSHINO A, MD, Department of Cardiology, Kyoto Prefectural University of Medicine, Kajii-cho 465, Kawaramachi-Hirokoji, Kamigyo-ku, Kyoto 602–8566; E-mail: a-hoshi@koto.kpu-m.ac.jp

Manuscript received April 4, 2007; revised May 5, 2007; accepted May 9, 2007

はじめに

冠動脈造影を含む心大血管造影検査(以下、冠動脈造影検査)の増加に伴い、その合併症である造影剤腎症の発生も増加しており¹⁻³⁾、造影剤腎症は院内発生の腎不全の約12%を占め原因の第3位となっている⁴⁾。典型的には血清クレアチニン値は造影剤暴露後48-72時間後に上昇し始め3-5日でピークとなり、その後3-5日で元に戻る⁵⁾。過去の臨床研究では造影剤腎症の頻度は患者背景や定義の違いによりばらつきがあるが、2.0-16.5%と報告されている^{1,3,6-10)}。この変化が一過性なら臨床的意味は不明であり¹¹⁾、長期予後には影響しないが、30から60日後の慢性期にも腎機能低下が遷延する場合は遠隔期予後の悪化につながる¹⁰⁾。造影剤腎症は既存の腎機能低下が最大の危険因子であり^{1,3,6-8)}、その予防として輸液^{4,11-14)}、抗酸化剤のNアセチルシステイン^{4,5,14-19)}、アルカリ化²⁰⁾、等浸透圧造影剤^{5,12,14,21,22)}の有効性が報告されている。

今回我々は、冠動脈造影検査後、慢性期にも遷延する腎機能低下(以下、慢性期造影剤腎症)を予防するために補液、アルカリ化、Nアセチルシステインの投与、等浸透圧造影剤の使用からなる腎保護クリニカルパスを作成し、慢性腎不全症例に施行し、その有効性を検討した。

対象と方法

1. 対象ならびに検討内容

2004年1月-2005年11月に当院で施行した冠動脈造影検査症例において、慢性期造影剤腎症の頻度ならびに既存の腎機能低下の危険率を検討した。その結果、有意に危険率の上昇を認めた推定クレアチンクリアランスが40ml/min未満の腎機能低下症例に対し2005年12月より原則として腎保護クリニカルパスを施行し、慢性期造影剤腎症発症数の変化を検討した。また、推定クレアチンクリアランスが40ml/min未満の腎機能低下症例で、腎保護クリニカルパスの有効性を検討した。

2. 定義と腎保護クリニカルパスの内容

造影剤腎症は血清クレアチニン値が検査前値よりも絶対値0.5mg/dl以上もしくは相対値で25%以上の上昇とし、慢性期は検査後30から60日と定義した。腎

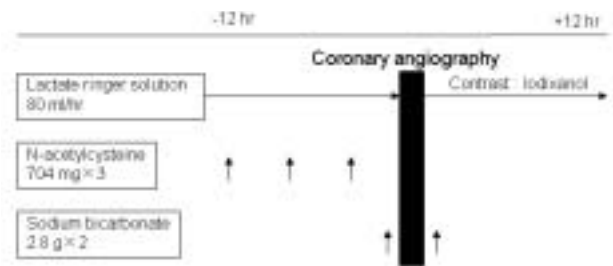


Fig. 1 Clinical therapy for coronary angiography combined with hydration, oral N-acetylcysteine, sodium bicarbonate and iso-osmolar contrast agents

保護クリニカルパスは補液、アルカリ化、Nアセチルシステインの投与、等浸透圧造影剤の使用からなる。まず補液は乳酸化リンゲル液による輸液を冠動脈造影検査前後に12時間以上、80ml/minで行った。アルカリ化は炭酸水素ナトリウム2.8gを検査前後に合計2回静注し、Nアセチルシステイン投与は合計2,112mgを検査12時間前より3回に分けて経口投与した。また、検査時の造影剤は等浸透圧性のイオジキサノールを使用し、術後に造影剤除去目的の人工透析は行わなかった(Fig. 1)。クレアチンクリアランスはCockcroft-Gaultの式^{23,24)}を用い、男性は(140-年齢)×体重(kg)/[72×血清クレアチニン(mg/dl)]とし、女性は0.85×男性の値とした。

3. 統計解析

数値はすべて平均±標準偏差で表示した。解析は2群間の検定にはStudentのt検定、または χ^2 検定を用い、 $p < 0.05$ を有意差の判定とした。

結 果

2004年1月-2005年11月の透析症例を除く冠動脈造影検査連続808例中28例(3.5%)に慢性期腎機能低下を認めた。腎機能正常例に対し推定クレアチンクリアランスが50-59、40-49 ml/minでは危険率の有意な上昇を認めなかったが、30-39 ml/min(オッズ比12.9, 95% 信頼区間3.35-49.4, $p < 0.001$)、 < 30 ml/min(オッズ比126.3, 95% 信頼区間38.6-413.6, $p < 0.001$)では有意な上昇を認めた(Table 1)。また、緊急症例を除いた待機的検査を対象とすると752例中23例(3.1%)に慢性期造影剤腎症を認めた。なお、この時

Table 1 Pre-existent renal insufficiency and contrast-induced nephropathy persisting in the chronic phase without the clinical therapy

Creatinine clearance* (ml/min)	Total (n=808)	CIN (n=28)	Odds ratio	95%CI	p value
60≥	539	4	1	—	
50-59	96	1	1.41	0.16-12.73	0.75
40-49	81	1	1.67	0.18-15.15	0.84
30-39	57	5	12.86	3.35-49.76	<0.001
<30	35	17	126.3	38.58-413.6	<0.001

*Creatinine clearance = (140-age) × body weight in kg / (72 × serum creatinine in mg/dl) × 0.85 if female.
CIN=contrast-induced nephropathy; CI=confidence interval.

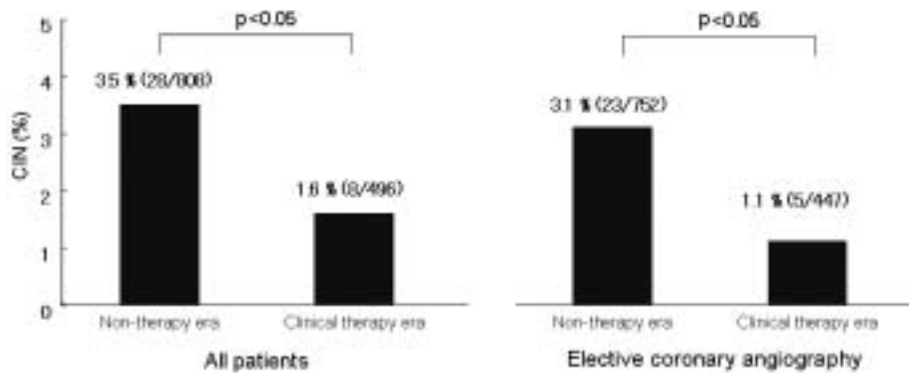


Fig. 2 Incidence of contrast-induced nephropathy persisting in the chronic phase among all patients (left), and patients who underwent elective coronary angiography (right)
Abbreviation as in Table 1.

期に行った冠動脈造影検査時に補液，アルカリ化，Nアセチルシステインの投与，等浸透圧造影剤の使用を施行した症例はなかった。2005年12月-2006年12月の透析症例を除く冠動脈造影検査連続517例中推定クレアチンクリアランスが40ml/min未満症例は65例あり，そのうち21例に腎保護クリニカルパスを施行した。また，推定クレアチンクリアランスが40ml/min以上の軽度腎機能低下10例にも施行し，合計で31例に施行した。パス施行症例の詳細はTable 2の通りで，パス施行期間中に慢性期造影剤腎症を8例(1.6%)に認め，待機的症例を対象とすると466例の検査を行い5例(1.1%)に認めた。クリニカルパス作成前後で比較すると，冠動脈造影検査全体においても(Fig. 2-左)，待機的症例においても(Fig. 2-右)有意に慢性期造影剤腎症の減少を認めた。また，クリニカルパス施行による合併症としての心不全，アレルギー，不整脈などは認められなかった。

Table 2 Characteristics of patients who underwent clinical therapy to prevent contrast-induced nephropathy

Numbers of patients	31
Age (yr)	73.7±9.3
Male sex	23 (74.2)
Serum creatinine (mg/dl)	1.78±0.86
Creatinine clearance (ml/min)	37.1±16.2
Hematocrit (%)	32.9±4.4
Left ventricular ejection fraction (%)	54.0±15.8
Volume of contrast medium (ml)	133±56
Diabetes mellitus	16 (51.6)
Heart failure†	8 (25.8)
Anemia	26 (83.9)
Percutaneous coronary intervention	19 (61.3)
Intraaortic balloon pumping	1 (3.2)
Hemodialysis	0

Continuous values are mean ± SD. (): %.

†New York Heart Association class III/IV, history of pulmonary edema, or both.

Table 3 Characteristics of patients with pre-existent chronic renal insufficiency

	Non-therapy era group (n=66)	Therapy group (n=21)	p value
Age (yr)	77.8±9.1	78.7±6.0	0.69
Male sex	39 (59.1)	13 (61.9)	0.81
Serum creatinine (mg/dl)	1.55±0.76	1.90±1.00	0.10
Creatinine clearance (ml/min)	29.4±7.7	28.6±9.6	0.70
Hematocrit (%)	34.3±4.6	32.8±4.4	0.18
Left ventricular ejection fraction (%)	51.6±14.3	56.0±16.5	0.23
Volume of contrast medium (ml)	138±68	127±62	0.54
Diabetes mellitus	28 (42.4)	8 (38.1)	0.73
Heart failure [†]	28 (43.9)	7 (33.3)	0.39
Anemia	50 (75.8)	17 (81.0)	0.62
Percutaneous coronary intervention	26 (39.4)	11 (52.4)	0.64
Intraaortic balloon pumping	1 (1.5)	1 (4.8)	0.39
Hemodialysis	21 (31.8)	0	<0.01

Continuous values are mean ± SD. (): %.

[†] Same as in Table 2.

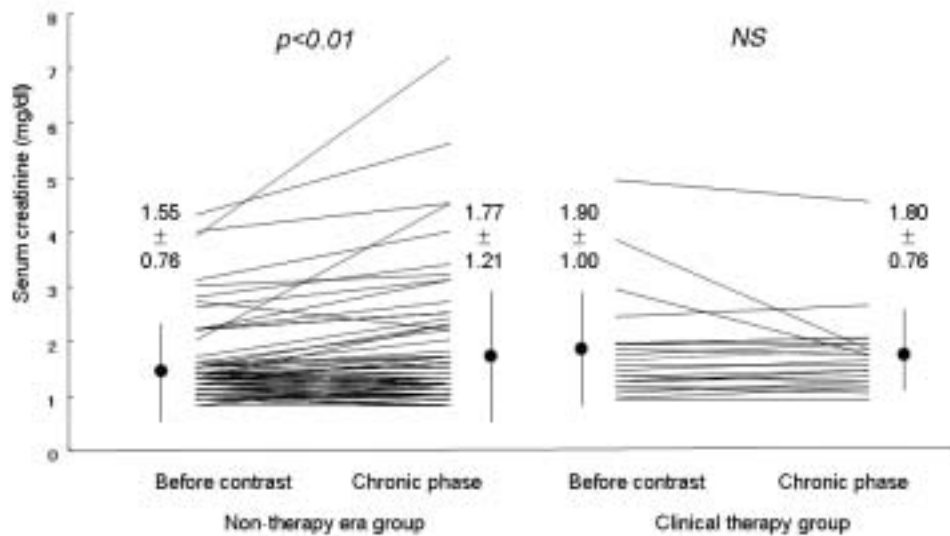


Fig. 3 Serum creatinine before and after coronary angiography in the non-therapy era group (left), and the therapy group (right)

クリニカルパス施行症例の中で推定クレアチニンクリアランスが40 ml/min未満の21例と2004年1月–2005年11月の推定クレアチニンクリアランス40 ml/min未満の66症例で比較検討を行った。年齢、性別、検査前血清クレアチニン値、推定クレアチニン値、経皮的冠動脈インターベンション症例数、糖尿病有病率、心不全有病率、貧血有病率、大動脈内バルーンポンピング使用率、造影剤使用量には統計的に有意

差は認められなかったが、造影剤除去目的の術後人工透析はパス未施行群で13症例(19.7%)に行い、パス施行群では施行症例なく有意差を認めた(**Table 3**)。検査前後での血清クレアチニン値の変化はパス未施行群では1.55±0.76から1.77±1.21 mg/dl($p < 0.01$)へと有意な上昇を認めたが(**Fig. 3-左**)、パス施行群では1.90±1.00から1.80±0.76 mg/dlへと有意な変化を認めなかった(**Fig. 3-右**)。また、慢性期造影剤腎症を

呈した症例数はパス未施行群では21例(31.8%)でパス施行群は認められず、有意差をもって減少した($p < 0.01$)。

考 察

我々の検討ではクリニカルパス導入前では造影剤暴露後慢性期にも腎機能低下をきたす頻度は3.5%であったが、これはReineckeら¹⁰⁾の報告にある4.8%に近いものであった。造影剤暴露後の腎機能低下は在院日数の延長、心事故発生率、院内死亡率の増加、遠隔期予後の悪化につながるとの報告があるが^{1,3,6-8,10,11,25-27)}、腎機能悪化が一過性のものであれば、その臨床的意味は明らかでない¹¹⁾。Reineckeら¹⁰⁾の報告では72時間以内での造影剤腎症発症群と非発症群では長期予後に有意差はないが、30-60日の慢性期にも腎機能の悪化が遷延している群ではそうでない群に比べて長期予後が有意に悪いと報告している。そこで今回我々は、慢性期にも遷延する造影剤暴露後腎機能低下を予防するために腎保護クリニカルパスを作成した。

造影剤腎症の発生要因は不明な部分も多いが、腎血行動態の変化と尿細管上皮障害の2つの大きな要因がある。腎血行動態の変化としては造影剤によりアデノシンやエンドセリンの分泌が促されその作用により腎内の血管収縮が起こる。その結果、腎血流が低下し糸球体濾過量も低下する。また、尿細管上皮障害は造影剤による直接的障害、炎症が惹起されることで活性酸素を介した障害がある。そして、その活性酸素産生は酸性環境下で促進される²⁰⁾。また、血漿浸透圧の上昇により腎髄質内の血管抵抗が上昇し、また尿細管内の粘稠度が上昇し一部が閉塞をきたすことで間質の圧も上昇し髄質内の血流が低下する。それによりもともと酸素需要の高い髄質の低酸素状態が引き起こされ尿細管障害にいたる²⁸⁻³²⁾。

造影剤腎症の予防として、腎血流を維持するための輸液^{4,11-14)}、抗酸化剤のNアセチルシステイン^{4,5,14-19)}、活性酸素を抑制するためのアルカリ化²⁰⁾、等浸透圧造影剤^{5,12,14,21,22)}の有効性が報告されている。ほかにもドパミン、フェノルドパム(D₁ドパミン受容体作動薬)、心房性ナトリウム利尿ペプチド、Ca拮抗薬、プロスタグランジンE₁、エンドセリン拮抗薬などの血管拡張薬の有効性が検討されたが輸液より優れた結果は一般的には認められていない^{4,12-14,33)}。テオフィリン

、アミノフィリンも小規模の研究報告がなされているが、評価は分かれており現時点では推奨できる結果は出ていない^{4,13,34)}。The European Society of Urogenital Radiology¹²⁾は生理食塩水輸液、低浸透圧、等浸透圧造影剤の使用、造影剤量の減量が有効としている。また、The CIN Consensus Working Panel¹²⁾は等浸透圧の晶質液による輸液が有効とし、ハイリスク群に対してはテオフィリン、スタチン、スコルビン酸、プロスタグランジンE₁を考慮してもよいとしている。Barrettら¹¹⁾は生理食塩水輸液、低浸透圧造影剤の使用は推奨しているが、Nアセチルシステインと炭酸水素ナトリウムの静注は一般的には推奨できないとし、Pannuら⁴⁾はハイリスク症例ではNアセチルシステインやアスコルビン酸、炭酸水素ナトリウムの投与を推奨している。ほかにも糖尿病合併などのハイリスク群においてNアセチルシステインを推奨する報告⁵⁾が散見される。これらの報告と、簡便性、安全性、経済面を考え、我々は補液、アルカリ化、Nアセチルシステインの投与、等浸透圧造影剤の使用からなる腎保護クリニカルパスを作成した。

我々は既存の腎機能低下を認めるものに対し腎保護クリニカルパスを施行した。造影剤腎症の最大の危険因子は既存の腎機能低下である^{1,3,6-8)}。そのほかに高齢、糖尿病、心不全、女性、脱水、多量の造影剤使用、高血圧、高コレステロール血症、高尿酸血症、蛋白尿、貧血、循環動態不安定、大動脈内バルーンパンピング使用、肝硬変、腎毒性の薬剤併用などの危険因子があり^{1,3,6-9,35,36)}、これらを踏まえ造影剤腎症発症予測のリスクスコアがいくつか提唱されている^{7,35)}。The CIN Consensus Working Panel³⁷⁾は十分に研究されていない、前向き研究されていないため推奨できない、としていることもあり、今回は既存の腎機能低下のみを指標とした。どの程度の腎機能低下症例から予防のための介入を行うかを含め、今後日本人における造影剤腎症のリスクの層別化を検討し効率的に予防するガイドラインが必要である。

クリニカルパス作成後に慢性期造影剤腎症は3.5%から1.6%へ有意に減少した。つぎに問題になるのが緊急症例である。今回は緊急症例に対してはパスを施行できなかった。パス作成後も8例の腎機能低下症例を認めたが、そのうち3例が緊急症例であった。緊急症例の場合十分な輸液ができず、循環動態も不安定に

なりやすい要因があるが、等浸透圧性造影剤、Nアセチルシステイン、炭酸水素ナトリウムの投与は可能である。実際にRecio-Mayoralら³⁸⁾は緊急症例に対して炭酸水素ナトリウムとNアセチルシステインを組み合わせた輸液が造影剤腎症予防に有効であったと報告しており、今後検討の余地がある。

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対象症例数も少数であり、後ろ向き研究である。また、2群の臨床背景で造影剤除去目的の人工透析施行率に有意差を認めた。しかし、人工透析は造影剤腎症の予防効果

はないとの報告が多く³⁹⁻⁴²⁾、影響は少ないと考えられる。また遠隔期予後についても今後の観察が必要である。

結 論

冠動脈造影検査の際に既存の腎機能低下症例に対する補液、アルカリ化、Nアセチルシステインの投与、等浸透圧造影剤の使用からなる腎保護クリニカルパスは安全に施行でき、また慢性期にも遷延する腎機能低下を予防するのに有効であった。それにより遠隔期予後の改善が期待できる。

要 約

目 的: 冠動脈検査の合併症である造影剤腎症は予後の悪化につながる。とくに慢性期にも腎機能低下が遷延する場合は、予後に与える影響は極めて大きい。そこで補液、アルカリ化、Nアセチルシステインの投与、等浸透圧造影剤の使用からなる腎保護クリニカルパスを作成し、その有効性を検討した。

方 法: 2005年12月-2006年12月に施行した冠動脈造影検査症例のうち、造影剤腎症のリスクの高い腎機能低下症例に対し腎保護クリニカルパスを施行した。対照期間として2004年1月-2005年11月を設定し、慢性期造影剤腎症(血清クレアチニン値において、絶対値で0.5mg/dl以上もしくは相対値で25%以上の上昇が検査後30から60日間遷延するものと定義)の変化を検討した。また、クレアチンクリアランスが40ml/min未満の症例に対し、クリニカルパス施行群と未施行群で比較検討を行い、パスの有効性を検討した。

結 果: 冠動脈造影検査全体としては、クリニカルパス作成前では連続808例中28例に慢性期造影剤腎症が認められ、作成後は連続517例中31例にクリニカルパスを施行し、慢性期造影剤腎症は8例と有意に減少した(3.5% vs 1.8%, $p < 0.05$)。緊急症例を除いた待機的検査を対象としても作成前では752例中23例に認め、作成後は466例中5例と有意に減少した(3.1% vs 1.1%, $p < 0.05$)。クレアチンクリアランスが40ml/min未満の症例は、クリニカルパス未施行群では66例あり、施行群では21例であった。パス未施行群では慢性期に有意な血清クレアチニン値の上昇が認められたが、パス施行群では有意な変化が認められなかった。また、慢性期造影剤腎症はパス未施行群で21例(31.8%)に認められたが、パス施行群では認められず有意に減少した($p < 0.01$)。

結 論: 冠動脈造影検査の際に既存の腎機能低下症例に対する補液、アルカリ化、Nアセチルシステインの投与、等浸透圧造影剤の使用からなる腎保護クリニカルパスは、慢性期造影剤腎症を予防するのに有効であった。

J Cardiol 2007 Aug; 50(2): 119-126

文 献

- 1) 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
- 2) Gruberg L, Mintz GS, Mehran R, Gangas G, Lansky AJ,

Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Leon MB: The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 h of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *J Am Coll Cardiol* 2000; **36**: 1542-1548

- 3) Mangano CM, Diamondstone LS, Ramsay JG, Aggarwal A, Herskowitz A, Mangano DT: Renal dysfunction after

- myocardial revascularization: Risk factors, adverse outcomes, and hospital resource utilization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Ann Intern Med* 1998; **128**: 194–203
- 4) Pannu N, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network: Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. *JAMA* 2006; **295**: 2765–2779
 - 5) Asif A, Garces G, Preston RA, Roth D: Current trials of interventions to prevent radiocontrast-induced nephropathy. *Am J Ther* 2005; **12**: 127–132
 - 6) Iakovou I, Dangas G, Mehran R, Lansky AJ, Ashby DT, Fahy M, Mintz GS, Kent KM, Pichard AD, Satler LF, Stone GW, Leon MB: Impact of gender on the incidence and outcome of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *J Invas Cardiol* 2003; **15**: 18–22
 - 7) Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, Boura JA, Yerkey MW, Glazier S, Grines CL, O'Neill WW: Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004; **93**: 1515–1519
 - 8) 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
 - 9) Nikolsky E, Mehran R, Lasic Z, Mintz GS, Lansky AJ, Na Y, Pocock S, Negoita M, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Dangas G: Low hematocrit predicts contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions. *Kidney Int* 2005; **67**: 706–713
 - 10) Reinecke H, Fobker M, Wellmann J, Becke B, Fleiter J, Heitmeyer C, Breithardt G, Hense HW, Schaefer RM: A randomized controlled trial comparing hydration therapy to additional hemodialysis or N-acetylcysteine for the prevention of contrast medium-induced nephropathy: The Dialysis-versus-Diuresis (DVD) Trial. *Clin Res Cardiol* 2007; **96**: 130–139
 - 11) Barrett BJ, Parfrey PS: Clinical practice: Preventing nephropathy induced by contrast medium. *N Engl J Med* 2006; **354**: 379–386
 - 12) Thomsen HS: How to avoid CIN: Guidelines from the European Society of Urogenital Radiology. *Nephrol Dial Transplant* 2005; **20** (Suppl): i18–i22
 - 13) Stacul F, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, McCullough PA, Tumlin J; CIN Consensus Working Panel: Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 59K–77K
 - 14) Maeder M, Klein M, Fehr T, Rickli H: Contrast nephropathy: Review focusing on prevention. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1763–1771
 - 15) Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbicchi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL: N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006; **354**: 2773–2782
 - 16) Tepel M, van der Giet M, Schwarzfeld C, Laufer U, Liermann D, Zidek W: Prevention of radiographic-contrast-agent-induced reductions in renal function by acetylcysteine. *N Engl J Med* 2000; **343**: 180–184
 - 17) Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, Fan K, Lee CH, Lam WF: Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; **289**: 553–558
 - 18) Shyu KG, Cheng JJ, Kuan P: Acetylcysteine protects against acute renal damage in patients with abnormal renal function undergoing a coronary procedure. *J Am Coll Cardiol* 2002; **40**: 1383–1388
 - 19) Baker CS, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LR, Knight CJ: A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: The RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003; **41**: 2114–2118
 - 20) Merten GL, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, Bersin RM, Van Moore A, Simonton CA, Rittase RA, Norton HJ, Kennedy TP: Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; **291**: 2328–2334
 - 21) Aspellin P, Aubry P, Fransson SG, Strasser R, Willenbrock R, Berg KJ; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators: Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; **348**: 491–499
 - 22) Chalmers N, Jackson RW: Comparison of iodixanol and renal impairment. *Br J Radiol* 1999; **72**: 701–703
 - 23) Cockcroft DW, Gault MH: Prediction of creatinine clearance from serum creatinine. *Nephron* 1976; **16**: 31–41
 - 24) Verhave JC, Baljé-Volkers CP, Hillege HL, De Zeeuw D, de Jong PE: The reliability of different formulae to predict creatinine clearance. *J Intern Med* 2003; **253**: 563–573
 - 25) Nash K, Hafeez A, Hou S: Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002; **39**: 930–936
 - 26) Dangas G, Iakovou I, Nikolsky E, Aymong ED, Mintz GS, Kipshidze NN, Lansky AJ, Moussa I, Stone GW, Moses JW, Leon MB, Mehran R: Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary interventions in relation to chronic kidney disease and hemodynamic variables. *Am J Cardiol* 2005; **95**: 13–19
 - 27) 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
 - 28) Persson PB, Hansell P, Liss P: Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005; **68**: 14–22
 - 29) Heyman SN, Reichman J, Brezis M: Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: A role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999; **34**: 685–691
 - 30) Messana JM, Cieslinski DA, Humes HD: Comparison of toxicity of radiocontrast agents to renal tubule cells in vitro. *Ren Fail* 1990; **12**: 75–82
 - 31) Katholi RE, Woods WT, Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, MaCann WP: Oxygen free radicals contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998; **32**: 64–71
 - 32) Solomon R: Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998; **53**: 230–242
 - 33) Asif A, Epstein DL, Epstein M: Dopamine-1 receptor agonist: Renal effects and its potential role in the management of radiocontrast-induced nephropathy. *J Clin Pharmacol* 2004; **44**: 1342–1351

- 34) Bagshaw SM, Ghali WA: Theophylline for prevention of contrast-induced nephropathy: A systematic review and meta-analysis. *Arch Intern Med* 2005; **165**: 1087–1093
- 35) Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, Lasic Z, Iakovou I, Fahy M, Mintz GS, Lansky AJ, Moses JW, Stone GW, Leon MB, Dangas G: A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention: Development and initial validation. *J Am Coll Cardiol* 2004; **44**: 1393–1399
- 36) Toprak O, Cirit M, Esi E, Postaci N, Yesil M, Bayata S: Hyperuricemia as a risk factor for contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006; **67**: 227–235
- 37) McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, Tumlin J; CIN Consensus Working Panel: Risk prediction of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006; **98**: 27K–36K
- 38) Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, Kaski JC, Cubero J, Cruz JM: The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergent percutaneous coronary intervention: The RENO Study. *J Am Coll Cardiol* 2007; **49**: 1283–1288
- 39) Kawashima S, Takano H, Iino Y, Takayama M, Takano T: Prophylactic hemodialysis does not prevent contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in patients with chronic renal insufficiency. *Circ J* 2006; **70**: 553–558
- 40) Hsieh YC, Ting CT, Liu TJ, Wang CL, Cheng YT, Lee WL: Short- and long-term renal outcomes of immediate prophylactic hemodialysis after cardiovascular catheterizations in patients with severe renal insufficiency. *Int J Cardiol* 2005; **101**: 407–413
- 41) Frank H, Werner D, Lorusso V, Kinghammer L, Daniel WG, Kunzendorf U, Ludwig J: Simultaneous hemodialysis during coronary angiography fails to prevent radiocontrast-induced nephropathy in chronic renal failure. *Clin Nephrol* 2003; **60**: 176–182
- 42) Vogt B, Ferrari P, Schönholzer 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