

## 預防對比顯影劑造成的腎臟損傷

文/葉盈池藥師

黃莉茵組長審閱

顯影劑的使用在臨床上是非常普遍的，注射顯影劑可能引發過敏反應或是腎臟損傷，雖然發生率並不高，但卻佔了院內急性腎臟衰竭的第三位，進行診斷檢驗發生顯影劑引起的腎臟損傷（contrast-induced nephropathy；CIN）盛行率約為 1.6%-2.3%。CIN 可能造成重大的影響，包括延長住院時間、增加透析的需求、甚至是增加死亡風險。根據一項研究統計，因為急性心肌梗塞入院接受心導管檢查的病患，其因為注射顯影劑造成急性腎臟衰竭的院內死亡率高達 20%，且後續追蹤 1 年的死亡率高達 66%。預防勝於治療，若能及時確認出發生 CIN 的高危險群，並予以預防措施，將可以避免不必要的傷害。

一般 CIN 的定義為注射顯影劑後 2 至 7 天內，血清肌酐酸（creatinine）濃度上升 0.5 mg/dl 或上升超過基準點的 25%。但是這樣的定義並非完美，因為血清肌酐酸會受到許多因素的影響，包括年齡、性別、與身體組成，且非為評估腎臟功能的良好工具。在臨床上，注射顯影劑可能並非引發急性腎臟衰竭的主因，而通常是加劇的因子。因此，在注射顯影劑之前的事前評估，更顯重要。造成 CIN 的危險因子可以分為與病患本身病史有關、或與顯影劑相關兩個部份（見表一）。糖尿病本身是進行血管攝影後發生急性腎衰竭的重要危險因子，其他危險因子包括年齡大於 75 歲、進行造影前體液不足、心臟衰竭、肝硬化、或是腎臟功能不全、高血壓、蛋白尿、使用非類固醇抗發炎藥物。對心肌梗塞進行心導管的病患而言，低血壓或是使用主動脈氣球幫浦（intra-aortic balloon pump；IABP）都被證實與發生 CIN 有關。與顯影劑本身相關的因素包括，高滲透對比顯影劑、離子性顯影劑、顯影劑的黏稠度與注射顯影劑的體積。基本上，所能使用的顯影

劑體積必須根據腎臟功能評估。一般而言，顯影劑的滲透壓與腎臟毒性有關，當顯影劑滲透壓高於 780 mOsm/kg 以上，發生 CIN 的機率上升。根據一項綜合分析結果，針對有腎臟疾病病史病患，注射高滲透壓對比顯影劑 (>1400 mOsm/kg) 會顯著地增加發生 CIN 的機率。不同的顯影劑引起 CIN 的機率也有所不同，根據另一項綜合分析結果，iohexol 相對於 iopamidol 或是 iodixanol，引起 CIN 的機率分別是 25% 比 13.5% 與 11% (皆達到統計上顯著差異)。另一方面，離子性顯影劑的腎臟毒性是否比非離子性顯影劑高仍有爭議，過去已有許多研究指出，這兩者之間在引起 CIN 的機率並無顯著差異，但部分研究的次組分析結果顯示，有腎臟疾病病史的病患，使用非離子性顯影劑發生 CIN 的機率較低。

### 發生 CIN 的風險評估

目前已經有許多評估病患接受醫療檢驗，使用顯影劑發生 CIN 風險的模式。但尚未有任何一項模式在前瞻性或是大型資料庫中進行確效。且目前已經發表的評估模式皆是根據心肌梗塞接受冠狀動脈血管攝影病患資料而來，能否直接應用於其他病患仍有疑慮。臨床上，針對接受注射對比顯影劑病患應該透過詢問病史、與身體檢查來評估病患發生 CIN 的危險因子，針對接受冠狀動脈血管攝影病患，可以用預估模式評估風險 (見表二)。一旦決定需使注射顯影劑進行檢驗，應該在注射顯影劑後 24 至 48 小時檢驗血清肌酐酸濃度。糖尿病病患服用 metformin 會增加注射顯影劑引起乳酸中毒風險，在注射顯影劑進行檢驗前 48 小時應避免服用該藥物。

### 預防 CIN 措施

目前已經有許多預防 CIN 的措施，非藥物方面以輸注輸液、進行透析為主；藥物方面以腎血管擴張劑、抗氧化劑為主。以下針對這些預防 CIN 措施進行討論。

## 輸液輸注

早期研究發現足夠的輸液輸注可以降低發生 CIN 機率，但是目前為止並沒有大型的隨機分派研究。該使用怎樣的輸液目前仍然有爭論，一項研究比較 0.9%食鹽水與 0.45%食鹽水對於注射顯影劑病患發生急性腎臟衰竭的影響，結果發現注射 0.9%食鹽水病患發生急性腎臟衰竭的機率較低〔0.7%相較於 2.0%、ARR (absolute risk reduction) 下降 1.3%、NNT (number needed to treat) 為 77 人； $P=0.04$ 〕。過去已有理論指出，鹼化腎小管體液可能可以降低與 pH 質相關的自由基生成。在一項研究中，比較輸注 sodium bicarbonate 與生理食鹽水，結果發現輸注 sodium bicarbonate 於注射顯影劑 2 天後，血清肌酐酸濃度上升超過注射顯影劑前 25%的比例較低。但是該研究設計並非完善，該研究因為期中分析後發現出現顯著差異（兩組差異的 P 值為 0.02）就提早結束，且該研究並未事先針對期中分析、及提前結束的條件詳加說明。整體來說，目前支持以輸注輸液作為 CIN 預防措施的證據並非完全、充足。針對輸液輸注的種類、輸注方式、時機仍有爭議。將需要更多的研究來釐清這些問題。

## 血管擴張藥物

過去有數項針對使用“腎臟劑量”的 dopamine 對 CIN 影響的研究，但是並沒有任何一項研究證實該劑量 dopamine 可以降低 CIN 發生機率。Fenoldopam 是一種多巴胺受體致效劑，具有

血管擴張作用。目前已經 3 項隨機分派研究比較 fenoldopam 與安慰劑對 CIN 發生率的影響，雖然其中一項研究顯示有降低 CIN 機率的趨勢，但未達到統計上顯著差異。以目前的證據，並不建議使用 dopamine 或是 fenoldopam 來預防 CIN，不但無法降低 CIN 的發生機率，反而引發相關副作用。Theophylline 也曾被研究用於預防 CIN，目前為止共有 9 項臨床試驗使用 theophylline 或是 aminophylline 進行研究，以綜合分析檢驗這些研究的結果，發現不同研究之間有顯著的異源性，可能反映出不同研究設計、投與藥物、或是使用顯影劑的差異。目前為止，並沒有設計嚴謹的隨機分派研究結果支持使用 theophylline 或 aminophylline 預防 CIN。其他曾經被用來預防 CIN 的血管擴張藥物，包括鈣離子阻斷劑、心房利鈉勝肽、前列腺素 E1、血管張力素轉化酶抑制劑（ACEIs），研究結果皆不支持使用這些藥物預防 CIN，甚至有部份藥物有顯著副作用。

## 抗氧化劑

N-acetylcysteine 是最被廣泛研究應用於預防 CIN 的藥物，該藥物具有補充自由基的作用，且可以加強一氧化氮的血管擴張作用。目前為止已經有 12 項綜合分析發表，其中大部分分析結果顯示偏好使用 N-acetylcysteine，但不同研究之間的異源性仍是個問題。研究之間的病患族群、使用劑量、使用時間都有差異。當綜合分析無法提供足夠資訊時，應該尋找設計嚴謹的臨床試驗，根據發表於 2006 年的一項隨機分派研究，該試驗針對接受冠狀動脈血管攝影心肌梗塞病患，共隨機分派 354 位病患，分為 N-acetylcysteine 標準劑量組（血管攝影前 600 mg 靜脈注射、攝影後以 600 mg 口服每日 2 次為期 48 個小時）、N-acetylcysteine 高劑量組（血管攝影前 1200 mg 靜脈注射、攝影後以 1200 mg 口服每日 2 次為期 48 個小時）、以及安慰劑組。主要試驗終點為

血清肌酐酸濃度相較於基準點上升超過 25% 的人數比例。結果發現，三組之間達到主要試驗終點的比例有統計上顯著差異（高劑量組為 8%、標準劑量組為 11%、安慰劑組為 33%；三組之間的  $P < 0.001$ ）。發生 CIN 的病患相較於未發生 CIN 的病患，其住院期間死亡率顯著較高（26% 相較於 1%； $P < 0.001$ ）。這項研究結果顯示，使用 N-acetylcysteine 確實可以降低心肌梗塞病患接受冠狀動脈血管攝影發生 CIN 的風險，且風險下降與使用劑量成正比。

### 血液透析或是過濾

血液透析可以有效地除去對比顯影劑，且已經被應用於預防 CIN。目前有 4 項小型試驗針對這項預防措施進行研究。其中兩項試驗結果顯示並無顯著好處，且規模最大的研究（共收納 113 位病患）顯示這可能是有害的，因為更多的病患需要繼續接受透析。另一方面，在 2 項研究中，血液過濾相較於僅輸注輸液，可以顯著地降低腎臟功能不全病患發生 CIN 機率。但在這些研究中，血清肌酐酸本身就會受到血液透析或是血液過濾的影響，因此以血清肌酐酸濃度作為試驗終點仍有爭議。目前對以血液透析或是血液過濾來預防 CIN，僅建議使用於狀況不佳的病患。

### 預防建議

目前有關於藥物與非藥物用於預防 CIN 的措施統整於表三中。專科學會中，美國放射醫學會與歐洲泌尿生殖放射學會建議針對發生 CIN 危險因子進行評估，包括體液容積不足、心臟衰竭、年齡高於 70 歲、併用具有腎臟毒性藥物。並且建議針對腎臟功能不全病患持續監測血清肌酐酸濃度。在有危險因子存在的情況下，建議選擇其他檢驗措施、停止使用具有腎臟毒性藥物、

使用低滲透壓或是等滲透壓的顯影劑、並且限制使用劑量。針對腎絲球廓清率低於 50 ml/min 的病患，特別是合併其他危險因子，應該考慮進行其他檢驗。如果必須注射顯影劑，儘量於進行前 24 小時前停用非類固醇抗發炎藥物、利尿劑；於 48 小時前停用 metformin。雖然兩項發表於知名期刊的回顧性文章並不建議常規性使用 N-acetylcysteine 預防 CIN，但根據之後發表的隨機分派試驗結果，針對心肌梗塞接受冠狀動脈血管攝影病患，但非腎臟功能不全者（該研究收納病患腎絲球廓清率約為 50-100 ml/min），在評估其發生 CIN 風險後可以考慮使用 N-acetylcysteine 預防 CIN。目前為止，並未有足夠證據支持其他預防措施。

表一 發生 CIN 的危險因子

與病患本身有關	慢性腎臟疾病
	糖尿病
	接受 IABP 治療
	慢性心臟衰竭、左心室射出分率低於 40%
	年齡大於 75 歲
	高血壓
	接受檢驗前體液不足
	低血壓
與顯影劑相關因素	高滲透壓
	離子性顯影劑

顯影劑黏稠度

注射之顯影劑體積

表二 病患接受冠狀動脈血管攝影發生 CIN 風險預測模式

危險因子	分數
接受檢查後 24 小時內，動脈壓低於 80 mmHg、且病患需要使用強心藥物、或接受 IABP 治療	5 分
使用 IABP 治療	5 分
心臟衰竭 (NYHA 功能分級 III 或是 IV)、有肺水腫病史	5 分
年齡大於 75 歲	4 分
糖尿病	3 分
男性血比容低於 39%、女性血比容低於 36%	3 分
注射顯影劑體積	每 100 ml 為 1 分
血清肌酐酸高於 1.5 mg/dl 或	4 分
腎絲球廓清率低於	40-60 ml/min 為 2 分
	20-39 ml/min 為 4 分
	<20 ml/min 為 6 分

總分	發生 CIN 機率	接受血液透析風險
<5	7.5%	0.04%
6-10	14.0%	0.12%
11-15	26.1%	1.09%
>15	57.3%	12.6%

表三 預防 CIN 建議

介入	證據強度	建議
輸液輸注食鹽水	在注射顯影劑前 2-12 小時靜脈輸注 0.9% 食鹽水，劑量為 1 ml/kg/hr	僅有少數小型研究 一般建議
靜脈輸注 sodium bicarbonate	154 mEq/L (10 amps/L) 以 3 ml/kg/hr 速率輸注，注射顯影劑後以 1 mg/kg/hr 輸注 6 小時	僅有一項研究結果顯示可以降低 CIN 發生率 需要更多的研究證實其效果，目前並非全面建議
N-acetylcysteine	600 mg Q12H 共 4 個劑量 (隨機分派研究)	多項綜合分析與一項大型隨機分派研究 並非全面建議，建議評估病患發生 CIN 風



	中血管攝影前 1200		險後使用
	mg 靜脈注射、攝影後		
	以 1200 mg 口服每日		
	2 次為期 48 個小時)		
顯影劑	低滲透壓	綜合分析顯示使用低	建議使用低滲透壓顯
		滲透壓顯影劑發生	影劑
		CIN 機率較低	
	最少注射量	流行病學研究顯示注	建議使用最低劑量
		射量與發生 CIN 有關	

### 參考文獻

1. Barrett BJ, Parfrey PS. Preventing nephropathy induced by contrast medium. N Engl J Med. 2006; 354: 379-86.
2. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, De Metrio M, Galli S, Fabbiochi F, Montorsi P, Veglia F, Bartorelli AL. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. N Engl J Med. 2006; 354: 2773-82.
3. Pannu N, Wiebe N, Tonelli M; Alberta Kidney Disease Network. Prophylaxis strategies for contrast-induced nephropathy. JAMA. 2006; 295: 2765-79.