

成醫藥誌



Pharmacy Forum

發行人：林炳文
總編輯：周辰熹
主編：藥品諮詢組
地址：台南市勝利路138號
電話：(06)2353535 轉 2515
<http://www.ncku.edu.tw/~pharmacy/>
八十年十月創刊
新聞局出版事業登記證
局版台省誌字第1207號

顯影劑引起之腎毒性

李惠娟

顯影劑用於電腦斷層掃描或血管X光攝影(angiography)之造影。臨床上診斷為顯影劑引起之腎毒性(Contrast-induced nephropathy, CIN)，乃指在排除可能是脫水、間質性腎炎(interstitial nephritis)等因素後，使用顯影劑48小時內發生血清肌酐酸(creatinine)上升0.5 mg/dL或增加25%以上。由於離子性顯影劑有較高的副作用發生率(如：溫熱感、噁心、嘔吐、注射部位疼痛及腎毒性等)，相對之下，非離子性顯影劑之安全性則較高。健保局給付規定，造影顯影劑是包含在其造影給付點數中，且非離子性顯影劑之使用不得超過該院斷層掃描檢查人數之10%，限制較多。故當患者併有可能引起副作用的危險因子(如：腎功能障礙、脫水、心衰竭等)，才會考慮使用非離子性顯影劑。

危險因子

可能引起CIN之危險因子有：1.慢性腎病變(Chronic kidney disease, CKD)；2.估算GFR < 60 ml/min/1.73 m²，尤其是糖尿病腎病變或多發性骨髓瘤引起的腎病變；3.充血性心衰竭、糖尿病、老年人；4.左心室射出率(left ventricular ejection fraction) < 40%。其他狀態如：脫水、使用具腎毒性藥品(如：

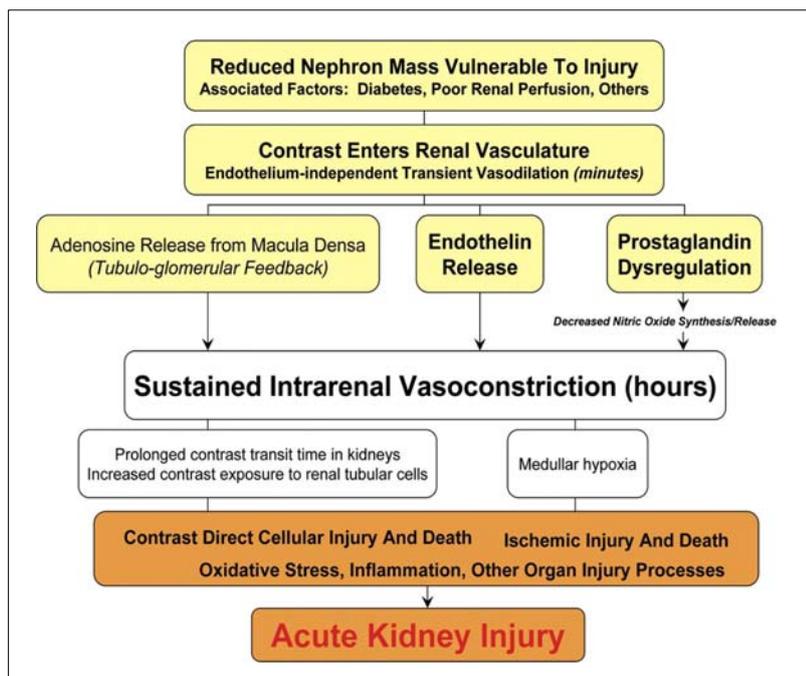
aminoglycosides、amphotericin B)或具血管收縮性藥物(如：adenosine)、使用大劑量碘離子顯影劑(iodinated)、使用高滲透性顯影劑、離子性顯影劑、短期間內重覆使用顯影劑等。

此外，顯影劑也會增加metformin引起乳酸中毒(lactic acidosis)的發生率，進一步導致嚴重併發症或死亡，所以建議當病患須使用顯影劑時，應於48小時前暫時停用metformin。當顯影檢查完畢且病患之腎功能正常，48小時後再重新使用metformin。

近幾年來，由於醫療人員的注意及顯影劑產品對腎毒性的研究，已使得CIN的發生機率由15%降至約7%；但顯影劑引起的急性腎衰竭，仍使住院病患發生致死風險率增加5.5倍。2002年Rihal et al回溯性評估7,586位使用顯影劑病患，有3.3%發生顯影劑引起之急性腎衰竭；其中住院病患因此導致死亡的發生率為22%，相較於非顯影劑引起急性腎衰竭之死亡率為1.4%。

致病機轉

因CKD病患本身腎元細胞已受損，故殘餘的腎功能更容易受一些因素的影響，如：顯影劑、心肺分流(cardiopulmonary bypass)、具腎毒性藥品，而含碘離子的顯影劑可能會誘發血管收縮因子(如：adenosine、endothelin)的釋出，使得腎血流降低，進而影響腎細胞之灌流，導致缺氧、發炎及腎細胞損傷(圖一)。



圖一、CIN 可能之病態生理學機轉(JACC 2008)

表一、藥物降低 CIN 發生率之效果

正面結果(有益處)
Theophylline/Aminophylline
Statins
Ascorbic acid
Prostaglandin E1
中性結果(無一致性結果)
N-acetylcysteine
Dopamine
Calcium channel blocker
Atrial natriuretic peptide
L-Arginine
負面結果
Furosemide
Mannitol
Endothelin receptor antagonist

預防方法

由於 CIN 常導致病患不必要的傷害，所以建議使用顯影劑前應先停用具腎毒性藥品，包括：NSAIDs、calcineurin inhibitors (ex. cyclosporine、tacrolimus)、高劑量 loop 利尿劑、aminoglycosides 等。

液體的補充被認為有預防的效果，其中較被建議使用的是等張晶體溶液(crystalloid solution) (如：saline or bicarbonate solution)。1999 年 Stevens et al 研究認為使用顯影劑檢查後 6 小時內，若將尿量維持>150 ml/hr，則可降低顯影劑導致急性腎衰竭的發生。所以住院病患可在檢查前後 12 hr 持續給予至少 75 ml/hr 晶體溶液的補充；門診病患則於檢查前 10 小時內喝 1000 ml 水，檢查後 6 小時內再給予靜脈輸注液體 300 ml/hr。

在藥物方面，目前並無任何正式核准適用於預防 CIN 的藥物，且研究結果常常不一致。研究藥物主要為血管擴張劑、intrarenal mediators 拮抗劑(如：adenosine 拮抗劑)

及細胞保護劑(cytoprotective)，其中以 theophylline、statins、ascorbic acid、prostaglandin E1 及 N-acetylcysteine (NAC) 有較多研究探討(表一)。

一、Theophylline/Aminophylline

由於 adenosine 屬腎血管收縮劑，所以具 adenosine 拮抗作用的 theophylline 被認為可能對降低 CIN 有助益。2004 年 Ix et al 以 meta-analysis (N=480) 評估 theophylline 或 aminophylline 在 CIN 之作用，結果顯示，確實可預防 CIN 的發生 (p=0.004)。建議劑量為 theophylline 200 mg 或 5 mg/kg 靜脈注射，於檢查前 30-45 分鐘給予，或於檢查前一天開始服用 200 mg bid 至檢查後 2 天 (-D₁~D₂)。

二、Statins

這類藥品除了可降低血脂，還可減少血管平滑肌細胞的增加，抑制血管內皮細胞產

生 cytokines、macrophage-stimulating factor，且增加一氧化氮作用，因此可調節發炎反應對腎臟的傷害。2004 年 Attallah et al 回溯性評估 1,002 位腎功能不佳患者($Scr \geq 1.5$ mg/dL)進行冠狀動脈顯影，發現造影前開始使用 statin 類藥物者，發生 CIN 之比率較低(statin: control=17.2%:22.3%, $p=0.028$)。2005 年 Khanal 進行 29,409 人的研究也得到同樣結論。但使用那種 statin 效果較佳或適當的劑量為何？仍有待進一步的研究來證實。

三、Ascorbic acid

於 2004 年 Spargias et al 進行的多中心雙盲對照試驗($N=231$)，對象為 $Scr \geq 1.2$ mg/dL 病患，並排除急性腎衰竭、末期腎臟疾病患者(ESRD)、6 天內曾使用過顯影劑者。使用劑量為檢查前至少 2 小時口服 ascorbic acid 3 g，檢查後早晚再各服用 2 g；且每位病患於檢查後開始給予 50-125 mL/h saline 輸注，至少持續 6 小時，並持續監測腎功能 2-5 天。研究結果顯示，使用 ascorbic acid 組與安慰組引起 CIN 之發生率為 9% (11/118) vs 20% (23/113) (CI 0.17- 0.85, $p=0.02$)，安慰組的 Scr 值上升具統計意義($p<0.001$)，實驗組則無($p=0.07$)。所以認為預防性投予 ascorbic acid 對高危險群病患具有降低 CIN 之效果。

四、Prostaglandin E1

1995 年 Gurkowski et al 研究使用 misoprostol 200 mcg 每日口服四次，於檢查前 3 天開始使用並持續至檢查後兩天(-D₃~D₂)，發現可減少腎功能的衰退。2001 年 Sketch MH Jr. et al 研究於檢查前 6 小時開始給予靜脈注射 PGE₁ 20 ng/kg/min，也可顯著降低腎功能衰退($p=0.01$)。

五、N-acetylcystein (NAC)

目前共有 27 個研究 NAC 用於預防 CIN 的效果，但異質性(heterogeneity)太高，所以效益仍有爭議。Marenzi et al 利用三組病患，分別為檢查前注射 NAC 600 mg + 檢查後早晚口服 600 mg、檢查前注射 1200 mg + 檢查後早晚口服 1200 mg 及安慰組三組，發現 CIN 發生率為 15%:8%:33%。2007 年 REMEDIAL 研究則建議同時以 sodium bicarbonate (154 mEq/L，檢查前 1 小時開始給予 3 ml/kg/hr，檢查後給予 1 ml/kg/hr 持續 6 小時) + NAC (1200 mg bid, D₋₁~D₁) 在降低 CIN 效果比使用 NAC + saline (0.5-1 ml/kg/hr, -12 hr~12 hr) 來得更有效，兩組 CIN 發生機率分別為 1.9% vs 9.9% ($p=0.019$)；而併用 saline + ascorbic acid + NAC 則無益處 (10.3%, $p=1.00$)。但 NAC 在各個試驗使用劑量差異很大，目前較被接受之使用方式為：檢查前後一天早晚口服使用 600-1200 mg (-D₁~D₁)。

六、其他

Dopamine 雖可使腎血管擴張及增加腎血流，但因目前只有小型無對照組之臨床試驗，且發現在糖尿病患者反而可能會增加 CIN 的危險，故效果仍有爭議。而鈣離子阻斷劑雖同樣具血管擴張效果，但目前用於預防 CIN 的研究人數均太少。

顯影劑之選擇

顯影劑主要分為水溶性及非水溶性，水溶性又依分子特性區分為離子性及非離子性(表二)，並依滲透壓(osmolality)分為高滲透性(>2,000 mOsmol/kg)、低滲透壓(600-800 mOsmol/kg)及等張性(290 mOsmol/kg)。相較於離子性顯影劑的高滲透壓，非離子性顯影

劑則是利用化學結構的修正，降低其滲透壓及不帶電荷，而提升病人之耐受性，故在腦室、脊椎攝影、心臟血管攝影與實質組織攝影使用上較安全。而非離子性顯影劑，碘含量會影響組織對比成效，一般依檢查部位選用不同濃度顯影劑，如心臟血管攝影通常使用高碘濃度顯影劑，泌尿道攝影則選用中低碘濃度顯影劑。另外，滲透壓越高，越容易引起副作用的發生，如：紅血球變形(deformation)、全身血管擴張、腎血管收縮等，進一步造成腎臟損傷。目前認為使用上之安全性，依序為等張>低張>高張；2007年ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association)使用準則建議，CKD 病患發生急性冠心症(acute coronary syndromes)需安排血管攝影時，應選用等張顯影劑。

結論

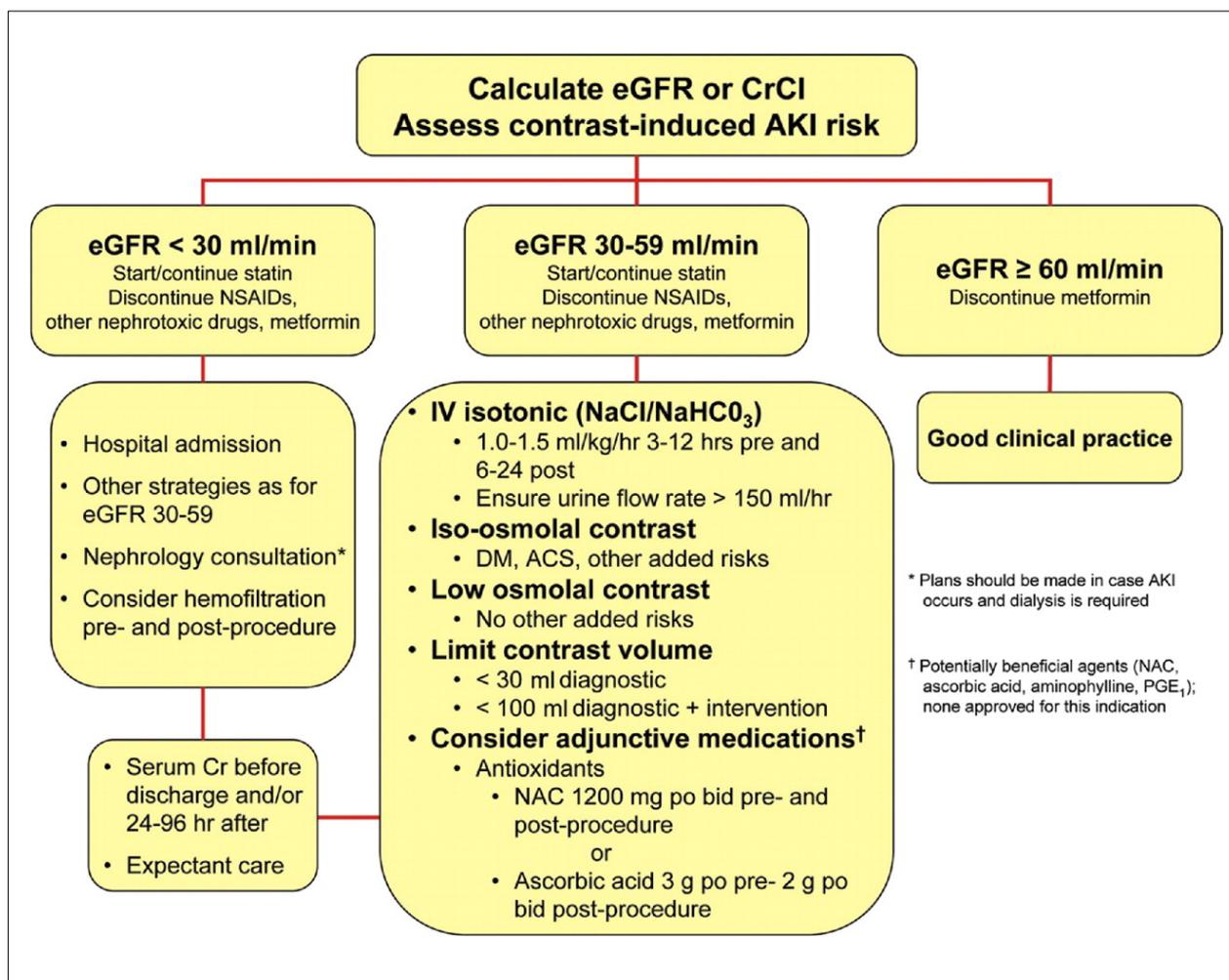
JACC 準則建議使用顯影劑應依不同腎功能，選擇不同預防措施(圖二)，eGFR=30-59 ml/min 建議選用等張或低張顯影劑，並適時給予液體或抗氧化劑(如：ascorbic acid、NAC)；eGFR< 30 ml/min 除了上述處置外，建議病患住院以便更密切的監測腎功能。

CIN 可能導致病患住院、延長住院日及增加死亡率，進而增加許多額外醫療支出。雖然在一般人之發生率小於 2%，但在具有危險因子的病患發生率為 20%，甚至有研究認為可能高達 80%。依現況而言，多補充液體及選用等滲透壓性顯影劑是被確認對腎臟保護具有實質益處。

表二、本院現有之水溶性顯影劑比較表

分類	Nonionic-water soluble radiopaques				
學名	Iodixanol	Iobitridol	Iohexol	Iopromide	Ioversol
商品名	Visipaque	Xenetix 350	Omnipaque	Ultravist 370	Optiray 350
規格	100 ml/btl	100 ml/btl	100 ml/btl	100 ml/btl 200 ml/btl	100 ml/btl
含碘濃度	320 mg I/ml	350 mg I/ml	300 mg I/ml	370 mg I/ml	350 mg I/ml
滲透壓 mOsmol/kg	Isotonic 290	Low 695	Low 709	Low 770	Low 792
分類	Ionic-water soluble radiopaques				
學名	Meglumine Amidotrizoate	Meglumine Iothalamate		Meglumine & Sod. Ioxitalamate	
商品名	Angiografan	Conray-60		Telebrix 35	
規格	100 ml/btl	50 ml/btl		100 ml/btl	
含碘濃度	306 mg I/ml	282 mg I/ml		350 mg I/ml	
滲透壓 mOsmol/kg	High 1530	High 1400		High 2160	

* 非離子性顯影劑之健保給付規定：作 CT 使用該類藥劑每月不得超過檢查人數之 10%；支付點數為 1500 點。



圖二、選用碘離子顯影劑之建議準則 (JACC 2008)

參考文獻

- McCullough PA. Contrast-Induced acute kidney injury. JACC 2008; 51:1419-28.
- Spargias K, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention, Circulation 2004; 110: 2837-42.
- Joachim H, et al. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis. Nephrol Dial Transplant 2004; 19: 2747-53.
- Stacul F, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006; 98[suppl]: 59L-77K.
- Marenzi G, et al. N-Acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. N Engl J Med. 2006; 354: 2773-82.
- Briguori C, et al. Renal insufficiency following contrast media administration trial (PEMEDIAL). Circulation 2007; 115: 1211-7.