

심혈관 조영술 시행 환자의 조영제 사용 시 사구체여과율 변화에 영향을 미치는 인자들 평가

김은영 · 이옥상 · 임성실[#]

충북대학교 약학대학 임상약학실

(2012년 4월 2일 접수 · 2012년 6월 15일 수정 · 2012년 6월 16일 승인)

Evaluation of Factors Affecting Glomerular Filtration Rate by Contrast Media in Patients with Coronary Angiography

Eun Young Kim, Ok Sang Lee, and Sung Cil Lim[#]

Clinical Pharmacy, College of Pharmacy, Chungbuk National University, Sungbongno 410, Cheongju, 361-763 South Korea

(Received April 2, 2012 · Revised June 15, 2012 · Accepted June 16, 2012)

Performance of coronary angiography for exact diagnosis and treatments of cardiovascular disease have been increased recently and it also brings increase of the contrast-induced nephropathy (CIN) referred from increasing use of radiological contrast agents. The variation of estimated glomerular filtration rate (eGFR) is an indicator of CIN, which is known to increase when renal function is decreased. Therefore, this study was to evaluate the affecting factors including concomitant drug on variation of eGFR of patients who underwent coronary angiography according to the conditions of renal function. Medical records of 66 patients were evaluated retrospectively and the patients underwent coronary angiography or angioplasty with nonionic and isotonic contrast media (iodixanol) at Chungnam national university hospital from 1 Jan 2008 to 30 Jul 2010. Patients group was divided into 2 groups; the patients in stages 3-4 chronic kidney disease (CKD) and the patients in stage 2 CKD. Each group was researched about the effect of concomitant drug and clinical characteristics on eGFR variation. The change of eGFR was compared among baseline and 2 or 3 day after coronary angiography. In results, the eGFR variation in group over age 75 was significantly decreased after radiological contrast agents exposure ($p \leq 0.05$). The eGFR variation in anemia was significantly decreased after radiological contrast agents exposure in stage 2 CKD ($p > 0.05$). The eGFR variation in group under HbA_{1c} 6.5% was significantly decreased after radiological contrast agents exposure in stages 3-4 CKD ($p \leq 0.05$). The eGFR variation by taking statins, angiotensin converting enzyme inhibitors, calcium channel blockers and nitroglycerin was increased after radiological contrast agents exposure in stage 2 CKD ($p \leq 0.05$). The eGFR variation by using of diuretics was significantly decreased after radiological contrast agents exposure in stages 3-4 CKD ($p \leq 0.05$). The eGFR variation by taking statins, nitroglycerin was increased after radiological contrast agents exposure in stages 3-4 CKD ($p > 0.05$). The eGFR variation in group over contrast dosage 150 ml was significantly decreased after radiological contrast agents exposure in stages 3-4 CKD ($p \leq 0.05$). Therefore, when undergoing coronary angiography, contrast dosage should be minimized less than 150 ml, and diuretics should be restricted as possible in stages 3-4 CKD. Patients over age 75 require special attention to prevent CIN, and if patients undergo coronary angiography in stages 3-4 CKD, HbA_{1c} is also required to maintain below 6.5% to prevent CIN.

□ Key words - estimated glomerular filtration rate(eGFR), coronary angiography, concomitant drugs, contrast-induced nephropathy

고령인구의 증가, 당뇨병, 고혈압 환자의 증가로 인한 심혈관질환의 진단과 치료를 위해 심혈관 조영술의 빈도가 증

가하고 방사선 조영제의 사용횟수 및 사용량도 증가했다. 이로 인해 방사선 조영제에 의한 신독성(CIN) 발생도 증가하고 있다.¹⁾²⁾ 조영제에 의한 신독성은 조영제 노출 24-72시간 이내에 기저 혈청 크레아티닌(SCr) 수치가 50%이상 증가하거나 혈청 크레아티닌 절대값이 0.5 mg/dl 이상 증가하면 조영제에 의한 신독성으로 진단할 수 있다.³⁾⁴⁾ 보통 방사선 조영제를 사용한 검사에서 3%정도의 조영제 신독성이 발생하며⁵⁾ 신

Correspondence to : 임성실
충북대학교 약학대학 임상약학실
충청북도 청주시 흥덕구 성봉로410(개신동)
Tel: +82-43-261-3590, Fax: +82-43-268-2732
E-mail: slim@chungbuk.ac.kr

기능이 저하된 환자는 12-50%까지 발생한다고 보고되고 있다.⁶⁾⁷⁾ 방사선 조영제에 의한 신독성은 SCr의 증가만을 보이다가 회복되기도 하지만 때로 혈액투석을 시행해야 하거나 입원기간을 증가시키고 발병율과 사망률을 높이기도 한다.²⁾⁸⁾ 잘 알려진 조영제 신독성의 위험인자로는 고령, 신기능감소, 당뇨병, 고혈압, 빈혈, 조영제 투여전의 저혈압, 짧은 시간 내에 조영제에 여러 번의 노출, 조영제의 양이 증가 할수록, intra-aortic balloon pump (IABP)사용 등이 알려져 있다.³⁾⁶⁾⁹⁻¹²⁾

조영제 신독성 발생 원인은 조영제로 인해 내피세포에서 분비하는 혈관 수축물질과 혈관 확장물질과의 불균형으로 신혈관이 수축되어 신세관이 허혈성손상을 받아 신세포가 분리하거나 자멸사(apoptosis) 또는 괴사를 일으킨다.⁹⁾¹³⁻¹⁵⁾ 또한 조영제가 원위세뇨관에 침착되어 Tamm-Horsfall glycoprotein과 작용하여 원주(cast)를 형성한다.¹⁶⁾ 그리고 조영제에 의한 조직 허혈후 재관류손상이 일어나는데 이에 여러 가지 요인들이 작용한다. 그 중 대표적인 것인 산화스트레스(oxidative stress)이다.¹⁵⁾ 조영제가 직접적으로 신세관에 작용하여 손상을 유발하기도 한다. 이것은 조영제 투여에 의해 삼투압의 증가로 인한 조직손상¹⁷⁾ 또는 조영제의 직접적 세포독성으로 인해 발생하는 것으로 보고되고 있다.

발생 원인을 개선하여 조영제 신독성을 예방하기 위한 여러 가지 연구가 행해져 왔다. 먼저, 수액요법이 확실한 조영제 신독성 예방법으로 밝혀져 있고, 신장의 혈액학적 변화를 위해 혈관이완제와 이뇨제들이 연구되었다. 최근에 연구 중인 N-acetylcystein (NAC)은 산화질소(nitric oxide, NO)와 결합하여 보다 안정적 형태이며 강력한 혈관확장효과가 있는 S-nitrosothiol을 형성하여 NO의 생화학적 효과를 증가시켜, NO의 합성을 증가시켜 조영제 신독성으로 인한 신혈관 수축을 약화시켜 혈류를 개선시키고, 산화스트레스에 있는 세포를 회복시켜 생존을 증가시키는 것으로 보고되었다.¹⁸⁾¹⁹⁾

이 밖에 fenoldopam은 selective dopamine-1 receptor agonist로 신장과 전신 동맥확장제로 조영제 신독성 예방에 연구되었다. Fenoldopam은 dopamine의 용량 의존적 반응을 나타내며, fenoldopam을 사용함으로써 선택적 신장과 전신동맥의 확장작용을 나타내어 조영제 신독성 예방효과가 있을 것으로 예상하였으나 fenoldopam은 저혈압과 빈맥 발생시켰고 NAC과 비교했을 때 신기능 악화를 예방하지 못한 것으로 보고되었다.²⁰⁾ Prostaglandin E1 (PGE)은 혈관 확장효과가 있어 조영제 신독성 예방효과가 있을 것으로 예상되었으며, PGE 유사체인 misoprostol을 조영제 투여전후에 5일간 투여했을 때 크레아티닌 청소율 감소를 억제한 것으로 보고되었으나²¹⁾²²⁾ 효과가 확인된 것은 아니다. Theophylline은 조영제 투여에 의해 증가된 adenosine에 의한 혈관수축에 대해 adenosine antagonist로 작용하여 혈관수축을 억제한다. 이는 조영제 신독성 예방효과가 있을 것으로 예상되었고 연구 결과 일부 긍정적 효과가 있었다.²³⁾ Recombinant human erythropoietin (EPO)은 신장에서 생성되는 당단백질성 호르몬으로 신체의

산소요구량에 따라 적혈구 생성을 조절하는 생체 물질이며, 허혈 재관류 동물실험에서 신독성 예방효과가 있으며 항세포자멸사(antiapoptosis)에 효과가 있다고 보고되었다.²⁴⁾²⁵⁾ Statin의 cholesterol lowering 효과가 산화 LDL을 낮추어서 ROS (reactive oxygen species)생성을 막고, 항염증 효과 등이 mesangial proliferation등을 막기 때문에 신장보호 효과가 있을 것으로 예상되어 조영제 신독성 예방에 시도되었고, 일부 긍정적인 결과가 보고되었다.

이 외에도 여러 가지 약물이 조영제 사용 시 신기능 보호를 위해 시도 되었으나 소규모 연구결과가 있을 뿐이며, 신기능의 감소에 따른 조영제 신독성의 지표가 되는 사구체여과율(eGFR)의 변화에 대해서는 연구가 없었다. 이에 따라 이번 연구는 신기능의 저하 정도에 따라 eGFR의 변화에 영향을 주는 인자 및 병용된 약물의 영향을 평가하고자 하였다.

연구 방법

연구 대상 및 기간

대상환자는 2008년 1월부터 2010년 7월까지 3년 7개월 동안 충남대학교병원 심혈관센터에 입원하여 심혈관 조영술 및 확장술을 받은 18세 이상의 환자인 3,891명 이었다.

이 가운데 1)시술 직전과 2-3일 후의 혈청 크레아티닌 수치(Scr)를 추적할 수 있는 환자, 2)Scr은 조영제 투여 후 2-3일에 최고 수치를 이르고 7일 이내에 정상으로 회복하기 때문에 연구기간 내에 예방약물 및 병용약물을 심혈관 조영술 시행 전일부터 다음날까지 복용 하거나 지속적으로 복용하고 있던 환자, 3)신장 기능이 저하된 정도에 따른 병용약물의 영향을 평가하기 위해 eGFR 수치가 15 ml/min/1.73 m²이상, 90 ml/min/1.73 m²미만(KDOQI stages 2-4 CKD)(Table 1)인 환자의 기준들을 만족하는 환자를 선정하였다. 7일 이내에 추가 심혈관 조영술을 받은 경우, 7일 이내에 수술을 받은 경우, 혈액투석 이나 복막투석을 받고 있던 경우, 심혈관 조영술 시행과 연관 없이 septic shock등으로 사망한 경우, 응급실을 통해 입원하여 당일 시술을 받은 경우를 제외하였고, 이에 따라 총 66명이 포함되었다.

환자군 분류

연구에 필요한 자료는 병원 내 의료정보 전산시스템을 통해 후향적으로 수집하였다. 신기능 저하에 따른 조영제 신독성 예방약물 및 병용약물의 영향을 평가하기 위해 신장 기능이 저하된 정도에 따라 CKD 2단계 군(60 ≤ eGFR < 90, n=29)과, CKD 3-4단계 군(15 ≤ eGFR < 60, n=37)으로 나누었다.

평가항목

각 군 간의 차이를 알아보기 위해 환자의 나이, 성별, 키, 체중, 기저질환을 조사하였다. 신기능 평가를 위해 Scr을 조사하였다. 신기능에 영향을 미치는 헤모글로빈, 헤마토크리트,

Table 1. The Stage of Chronic Kidney Disease (KDOQI stage of CKD)

stage	eGFR	Description	Treatment stage
1	90+	Normal kidney function but urine findings or structural abnormalities or genetic trait point to kidney disease	Observation, control of blood pressure. More on management of Stages 1 and 2 CKD.
2	60-89	Mildly reduced kidney function, and other findings (as for stage 1) point to kidney disease	Observation, control of blood pressure and risk factors. More on management of Stages 1 and 2 CKD.
3A	45-59	Moderately reduced kidney function	Observation, control of blood pressure and risk factors. More on management of Stage 3 CKD.
3B	30-44		
4	15-29	Severely reduced kidney function	Planning for endstage renal failure. More on management of Stages 4 and 5 CKD.
5	< 15 or on dialysis	Very severe, or endstage kidney failure (sometimes call established renal failure)	Treatment choices. More on management of Stages 4 and 5 CKD.

eGFR unit : ml/min/1.73 m²

알부민, 콜레스테롤, 요산, HbA_{1c}, 혈중 요소질소, 심혈관 조영전의 혈압, 심박출계수, 조영제의 종류, 조영제 사용량을 조사하였다. 병용약물 중 조영제 신독성을 악화시키는 루프 이뇨제²⁶⁾와 메타분석을 통해 신장보호 효과가 있다고 연구되었던 statins, angiotensin converting Enzyme inhibitors (ACE-I), angiotensin II receptor blockers (ARB), calcium channel blockers (CCB)을 대상으로 시술 시행 전부터 복용하던 약물 중, 시술 전날부터 시술 다음날까지 복용한 약을 조사하였다. 예방약물로 최근 연구가 되고 있는 EPO와 NAC을 조사하였다. 이중 NAC은 주사 1800 mg/day이상 투여 했을 경우, 경구 2400 mg/day이상 투여 했을 경우 예방약으로 사용한 것으로 보았다.²⁷⁾ 예방요법 중 효과가 입증된 수액요법은 시술 전날부터 수액요법 실시했을 경우 수액 전처치로 보았으며 시술 당일부터 시행한 경우와 비교 하였다. 심혈관 조영술에 혈관 확장제로 사용되는 니트로글리세린은 신장 혈관에도 확장효과가 있을 것으로 예상되어 조사하였다.

신기능 평가

심혈관 조영술 직전(Day 0)과 검사 2-3일 후(Day 2)의 Scr 수치를 조사하였다. MDRD equation에 따라 eGFR = 186×Scr^{-1.154}×Age^{-0.203}×[1.210 if black]×[0.742 if female]로 계산하였다. 시술 2-3일후 eGFR (Day 2)과 시술당일 eGFR (Day 0)의 차를 구하여 비교 평가하였다(Figure 1).

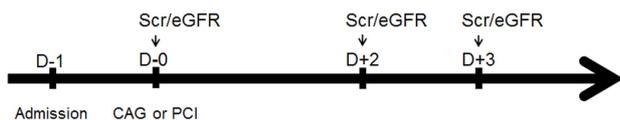


Fig. 1. Time Schedule for this Study Performance

Scr : Serum Creatinin
 eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate
 CAG : Coronary Angiography
 PCI : Percutaneous Coronary Intervention

통계 분석 방법

SPSS version 18을 이용하였고, 모든 연속 변수는 평균± 표준편차(Mean±S.D)로 표시하였다. 환자특성과 기저질환 병용약물에 따른 eGFR변화량 비교는 student's t-test를 이용하였다. 통계적 유의성은 p-value가 0.05미만인 경우로 하였다.

결 과

대상 환자의 기본 특성

대상 환자는 모두 66명으로 CKD 3-4단계 군은 37명, CKD 2단계 군은 29명이었다. 기본 특성은 Table 2와 같다.

신기능의 변화

환자 기본 특성에 따른 eGFR의 변화

CKD 2단계 군 여성에서 -2.333 ml/min/1.73 m² eGFR이 감소하였고(p=0.592), 75세 이상에서 eGFR이 -7.755 ml/min/1.73 m² 감소했다(p=0.033). CKD 3-4단계 군에서는 75세 이상에서 eGFR이 -3.643 ml/min/1.73 m²감소했다(p=0.030). 두 군에서 BMI 25 kg/m²이상에서 보다 BMI 25 kg/m²이하에서 eGFR의 증가가 낮았다(Table 3).

동반 질환에 따른 eGFR의 변화

CKD 2단계 군의 경우, 빈혈일 때 eGFR이 3.750 ml/min/1.73 m² 감소하였다(p=0.061). CKD 3-4단계 군의 경우, 당뇨일 때 eGFR이 0.250 ml/min/1.73 m² 감소하였다(p=0.099) (Table 3).

당화혈색소에 따른 eGFR의 변화

CKD 2단계 군 당화혈색소 6.5%이상에서 eGFR이 2.143 ml/min/1.73 m² 증가했고, 6.5% 이하에서 -0.875 ml/min/1.73 m² 감소하였다(p=0.593). CKD 3-4단계 군 당화혈색소 6.5%이상에서 eGFR이 0.714 ml/min/1.73 m² 감소했고, 당화

Table 2. Baseline Characteristics of Patients

		stages 3-4 CKD (n=37)	stage 2 CKD (n=29)
Gender n(%)	male	16(43)	23(79)
	female	21(57)	6(21)
Age, years		71.89±8.537	68.38±8.748
Age n(%)	≥ 75	14(38)	8(28)
	< 75	23(62)	21(72)
Height, cm		156.46±8.086	162.80±8.858
Weight, kg		57.79±12.242	61.04±10.526
BMI, kg/m ²		23.64±3.511	22.89±2.873
BMI n(%)	≥ 25	12(41)	6(22)
	< 25	17(59)	21(78)
Diabetes n(%)	DM[+]	24(65)	13(45)
	DM[-]	13(35)	16(55)
HbA1c, %		7.55±2.304	7.25±2.132
HbA1c n(%)	< 6.5	21(70)	14(64)
	≥ 6.5	9(30)	8(36)
Hypertension n(%)	HTN[+]	31(84)	16(55)
	HTN[-]	6(16)	13(45)
SBP, mmHg		133.24±31.09	121.52±21.305
DBP, mmHg		77.84±16.182	74.59±15.855
Uric acid, mg/dl		9.02±5.769	6.75±2.335
Hyperuricemia n(%)	HU[+]	25(69)	14(50)
	HU[-]	11(31)	14(50)
Hct, %		34.85±5.269	37.84±4.767
Anemia n(%)	Anemia[+]	27(73)	16(55)
	Anemia[-]	10(27)	13(45)
EF, %		44.54±15.911	49.65±17.261
eGFR Day0, ml/min/1.73 m ²		40.19±11.165	70.41±7.074
eGFR Day2		42.62±18.695	70.59±14.143
ΔeGFR Day2-Day0		2.43±13.432	0.17±12.556
Scr, mg/dl		1.58±0.486	1.00±0.119
BUN, mg/dl		28.30±11.328	19.09±7.821
Albumin, g/dl		3.71±0.463	3.80±0.588
TC, mg/dl		167.97±52.65	157.93±44.196

CKD : Chronic Kidney Disease, BMI : Body Mass Index, SBP : Systolic Blood Pressure, DBP : Diastolic Blood Pressure, HU : Hyperuricemia, Hct : Hematocrit, EF : Ejection Fraction, eGFR : estimated Glomerular Filtration Rate, BUN : Blood Urea Nitrogen, TC : Total Cholesterol, Plus minus valus are means±standard deviation

혈색소 6.5 %이하에서 eGFR이 10.560 ml/min/1.73 m² 증가했다($p = 0.049$) (Figure 2).

검사수치에 따른 eGFR의 변화

CKD 2단계 군에서 심박출계수, 수축기혈압, 이완기혈압, 콜레스테롤, 알부민의 각 수치 별 사구체 여과율의 유의한 차이는 없었지만 각각의 기준수치에 따른 eGFR의 증가와 감소를 관찰할 수 있었다(Table 3).

CKD 3-4단계 군에서는 유의하지는 않았지만 심박출계수, 수축기 혈압, 이완기 혈압, 알부민, 콜레스테롤 수치에 따른 정도의 차이가 있을 뿐 eGFR이 모두 증가하였다(Table 3).

병용약물에 따른 eGFR의 변화

CKD 2단계의 경우, Statins 비사용군에서 -5.556 ml/min/1.73 m² 감소하였고($p = 0.100$), Angiotensin converting enzyme inhibitor 비 사용군에서 4.000 ml/min/1.73 m² 감소하였다($p = 0.108$). 수액전처치한 군에서는 변화가 없었으며, 이노제, N-acetylcystein 사용 군에서 감소하였고, Calcium channel blocke, Nitroglycerin 비 사용군에서 감소하였으나 통계적 유의성은 없었다. Angiotensin receptor blocker 사용군과 비사용군 모두에서 증가하였다($p = 0.914$) (Table 4).

CKD 3-4단계의 경우, 이노제 사용 군에서 -1.000 ml/min/1.73 m² 감소하였다($p = 0.033$). 수액전처치, N-acetylcystein, angiotensin converting enzyme inhibitor, angiotensin receptor blocker, calcium channel blocker, nitroglycerin 사용한 군과 하지 않은 군 모두에서 증가하였으나 유의성은 없었다. Statins 비사용군에서 -1.000 ml/min/1.73 m² 감소하였고($p = 0.288$), EPO 사용군에서 -1.400 ml/min/1.73 m²의 감소를 보였다(Table 4).

조영제 사용량에 따른 eGFR변화

CKD 3-4단계 군에서 조영제 사용량 150 ml이하에서 eGFR이 8.929 ml/min/1.73 m² 증가했고 150 ml이상에서는 1.524 ml/min/1.73 m² 감소했다($p = 0.026$). 조영제 평균 사용량이 더 많았던 CKD 2단계 군에서 조영제 사용량 150 ml이하에서 eGFR이 0.875 ml/min/1.73 m² 감소했고 150 ml이상에서는 0.571 ml/min/1.73 m² 증가했다($p = 0.787$)(Figure 3).

고 찰

조영제 신독성은 환자의 이환율과 사망률을 증가시키는 심각한 의원성 합병증이다. 만성 신기능저하 환자에서 관상동맥 조영술 또는 관상동맥 중재술을 시행하는 경우 조영제 신독성은 흔히 발생할 수 있으며,²⁸⁾⁻³⁰⁾ 조영제 신독성의 위험인자들은 만성 신기능 저하, 당뇨병, 조영제 사용량, 반복적인 조영제의 투여, 고령 등이 있다.³¹⁾³²⁾ 조영제에 의한 급성 신부전증은 다른 신독성 약물들에 비해 비교적 일찍 발생하는데, 보통 조영제 노출 후 1-2일 이내에 나타나는 것으로 알려져 있다.³⁾ 따라서 조영제에 의한 급성신부전증의 진단은 조영제 노출 후 1-2일 이내에 핏노 등의 임상증세와 혈청 크레아티닌의 상승으로 쉽게 진단할 수 있다. 그러나 핏노

Table 3. Comparison of eGFR variation by Patient Characteristics

		stages 3-4 CKD (n=37)		p value	stage 2 CKD (n=29)		p value
		n	Δ eGFR (mean±S.D)		n	Δ eGFR mean(±S.D)	
Gender	male	16	5.125(±3.525)	0.294	23	0.826(±2.725)	0.592
	female	21	0.381(±2.807)		6	-2.333(±4.507)	
Age years	≥ 75	14	-3.643(±2.972)	0.030	8	-7.750(±4.337)	0.033
	< 75	23	6.130(±2.831)		21	3.190(±2.250)	
BMI kg/m ²	≥ 25	12	0.667(±2.778)	0.566	6	0.167(±3.962)	0.915
	< 25	17	3.706(±3.913)		21	0.810(±2.969)	
HTN	HTN[+]	31	1.161(±2.276)	0.195	16	0.313(±3.692)	0.948
	HTN[-]	6	9.000(±6.758)		13	0.000(±2.706)	
DM	DM[+]	24	-0.250(±2.312)	0.099	12	3.333(±4.277)	0.262
	DM[-]	13	7.385(±4.424)		17	-2.059(±2.569)	
Anemia	anemia[+]	27	3.222(±2.695)	0.564	16	-3.750(±2.487)	0.061
	anemia[-]	10	0.300(±3.850)		13	5.000(±3.906)	
HbA _{1c} %	≥ 6.5	21	-0.714(±2.617)	0.049	14	2.143(±3.887)	0.593
	< 6.5	9	10.560(±5.774)		8	-0.875(±2.635)	
HU mg/dl	HU [+]	25	0.120(±2.633)	0.208	14	3.000(±4.061)	0.340
	HU [-]	11	6.273(±4.041)		14	-1.571(±2.376)	
EF %	< 56	25	3.480(±2.863)	0.501	15	1.667(±2.667)	0.641
	≥ 56	12	0.250(±3.362)		13	-0.615(±4.175)	
SBP mmHg	> 120	16	2.063(±3.002)	0.886	10	-0.100(±2.527)	0.934
	≤ 120	21	2.714(±3.210)		19	0.316(±3.350)	
DBP mmHg	> 80	8	6.000(±4.736)	0.404	5	-6.000(±3.209)	0.234
	≤ 80	29	1.448(±2.508)		24	1.458(±2.684)	
Alb g/dl	< 4	17	4.294(±4.300)	0.536	18	-1.556(±2.686)	0.352
	≥ 4	11	0.727(±2.285)		11	3.000(±4.332)	
TC mg/dl	≥ 200	10	0.900(±2.571)	0.512	5	-2.400(±1.208)	0.637
	< 200	25	4.200(±2.959)		23	0.652(±2.930)	

HTN : Hypertension, DM : Diabetes Mellitus, ALB : Albumin
 HU : Hyperuricemia male uric acid ≥ 7.0 mg/dl, female uric acid ≥ 6.5 mg/dl
 Anemia : male Hematocrit < 39%, female Hematocrit < 36%

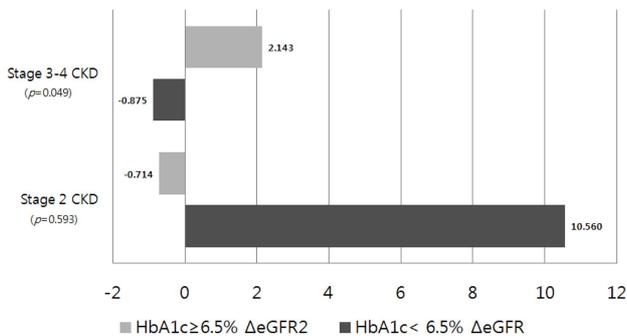


Fig. 2. Comparison of eGFR variation by HbA_{1c} value.
 eGFR variation : ΔeGFR = eGFR(Day2,3) - eGFR(Day0). eGFR unit : ml/min/1.73m².

등의 임상증세가 나타나지 않는 경우도 많으므로 이러한 증세가 나타나지 않더라도 조영제 사용 후 1-2일에 반드시 혈청 크레아티닌 (SCr)치를 검사해야 한다. 이를 통해서 조영제 신독성을 예측하고 방지하여 만성적으로 신기능이 저하되어 투석이나 신장이식 등에 이르는 환자를 줄일 수 있고, 조영제 신독성 위험성이 높은 환자는 예방요법에 더욱 세심한 주의를 기울여야 신기능 저하 예방에 도움이 된다. 최근 조영제에 의한 급성신부전의 예방하기 위한 방법으로 여러 가지가 보고되고 있다. 조영제 투여 전 충분한 수분공급이 효과적으로 알려져 있으며 특히 0.45%생리식염수보다는 0.9%생리식염수 사용이 더 효과적으로 알려져 있다.³³⁾ 그러나 본

Table 4. Comparison of Δ eGFR Variation by Concomitant Drugs

Concomitant Drug		CKD stage 3-4 (N=37)			CKD stage 2 (N=29)		
		n	Δ eGFR mean(\pm S.D)	p value	n	Δ eGFR mean(\pm S.D)	p value
Pre-hydration	Prehydration [+]	30	1.47(\pm 2.59)	0.373	24	0.00(\pm 1.97)	0.875
	Prehydration [-]	7	6.57(\pm 3.50)		5	1.00(\pm 10.62)	
NAC	NAC[+]	16	0.88(\pm 3.30)	0.546	5	-3.60(\pm 11.13)	0.470
	NAC[-]	21	3.62(\pm 3.01)		24	0.96(\pm 1.83)	
EPO	EPO[+]	5	-1.40(\pm 1.50)	0.500	ND	ND	ND
	EPO[-]	32	3.03(\pm 2.53)		ND	ND	
ACE-I	ACE-I[+]	14	2.43(\pm 3.99)	0.999	16	3.56(\pm 3.37)	0.108
	ACE-I[-]	23	2.44(\pm 2.67)		13	-4.00(2.87)	
ARB	ARB[+]	19	1.74(\pm 2.34)	0.728	7	-0.29(\pm 4.13)	0.914
	ARB[-]	17	3.35(\pm 4.11)		22	0.32(\pm 2.83)	
CCB	CCB[+]	11	1.09(\pm 3.61)	0.699	5	2.00(\pm 2.30)	0.728
	CCB[-]	26	3.00(\pm 2.78)		24	-0.21(\pm 2.79)	
Statins	Statins[+]	25	4.08(\pm 2.80)	0.288	20	2.75(\pm 2.89)	0.100
	Statins[-]	12	-1.00(\pm 3.47)		9	-5.56(\pm 3.35)	
Diuretics	Diuretics[+]	24	-1.00(\pm 2.33)	0.033	17	-1.06(\pm 3.70)	0.539
	Diuretics[-]	13	8.77(\pm 4.16)		12	1.92(\pm 2.20)	
NTG	NTG[+]	8	6.63(\pm 7.65)	0.326	11	4.64(\pm 3.81)	0.137
	NTG[-]	29	1.28(\pm 1.93)		18	-2.56(\pm 2.84)	
Contrast Dose	≥ 150 ml	21	-1.52(\pm 1.94)	0.026	21	0.57(\pm 2.72)	0.787
	< 150 ml	14	8.93(\pm 4.67)		8	-0.88(\pm 4.79)	

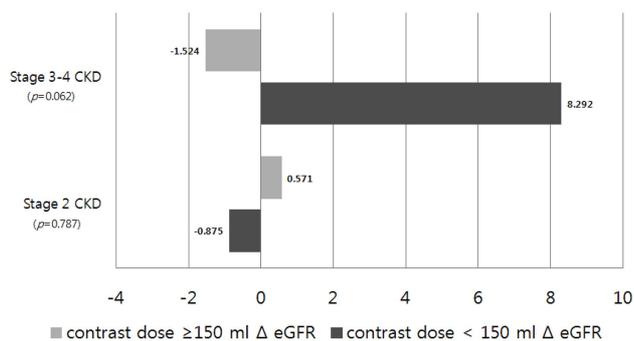
eGFR unit : ml/min/1.73 m², ND : No Data

NAC : N-acetylcysteine, EPO : Erythropoietin

ACE-I : Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor

ARB : Angiotensin II Receptor Blocker

CCB : Calcium Channel Blocker, NTG : Nitroglycerin

**Fig. 3. Comparison of eGFR variation by contrast dosage.**

eGFR variation : Δ eGFR = eGFR(Day2,3) - eGFR(Day0). eGFR unit : ml/min/1.73 m²

연구는 조영제에 의한 eGFR 변화에 영향을 미치는 인자의 비교평가에 대한 후향적 연구이므로 수액의 종류에 따른 효

과는 비교하지 않았다. 다만 수액전처치를 시술 전일부터 수액공급으로 정의하고, 수액전처치와 당일 수액요법을 비교해 본 결과 두 가지 방법 간에 eGFR 변화에 차이를 보이지 않았다. 따라서 응급실을 통해 당일 심혈관 조영술을 시행하는 환자에서 모든 환자에게 수액요법을 시행하고 있으므로 이러한 응급시술 시에도 조영제 신독성이 예방되고 있는 것으로 사료된다.

약물에 의한 예방법으로 조영제 투여전 N-acetylcysteine (NAC)의 복용은 연구자들 간에 차이는 있으나 일부 신독성을 예방하는 것으로 알려져 있다.³⁴⁾⁻³⁶⁾ 본 연구에서는 NAC 주사 1800 mg/day이상과 NAC경구 2400 mg/day이상 사용에서 eGFR 변화를 평가한 결과 사구체여과율 증가에 영향을 미치지 않은 것으로 나타났다. 그러나 유의성이 없었고, NAC는 사용이 편리하고 가격이 저렴하며 부작용이 작은 장점이 있으므로 주사제와 경구제 사용에 따라, 사용량에 따른

추가 연구가 있어야 할 것으로 사료된다.

또 다른 예방약으로 Erythropoetin (EPO)은 최근 조영제 신독성예방에 조영술 30분 전에 피하주사 하여 연구되고 있다.³⁷⁾ 본 연구에서는 EPO의 사용이 eGFR 증가에 영향을 미치지 않았으나 신기능이 더 많이 감소된 CKD 3-4단계 군에서 사용 빈도가 높았고, 사용한 환자에서는 조영제 신독성이 나타나지 않았다.

최근의 논문은 조영제 신독성 예방에 statin의 유용성에 대하여 연구되고 있다.³⁸⁾⁻⁴¹⁾ 본 연구에서는 CKD 2단계 군과 CKD 3-4단계 군 모두에서 statin사용 시 eGFR이 증가하였다. 조영제 신독성 발생도 유의하지는 않았지만 약물별로 차이를 나타냈다. 약물 계열에 따른 효과가 차이가 있을것으로 사료된다. 따라서 신기능이 비슷한 군으로 나누어 statin복용 기간별, statin종류별 조영제 신독성에 미치는 영향에 대한 추가 연구가 필요하리라 사료된다.

Angiotensin-Converting Enzyme inhibitor (ACE-I)는 신기능을 감소시킬 수 있어 조영제 신독성의 악화 요소로 분류되었다. ACE-I는 angiotensin II의 농도를 감소시키고 이는 eGFR을 저하시킨다. 특히 신동맥 협착증이 있는 환자에서 신기능장애를 가속화 시킨다. Non-steroidal antiinflammatory drugs (NSAID)와 이뇨제를 병용 시 더욱 악화시킨다. 이 세 가지 약물을 함께 복용 시 신장장애의 위험성이 매우 높다⁴²⁾. 그러나 Gupta등은 조영제 투여 후 신혈류 감소의 원인이 rennin angiotensin system에 의해 afferent arteriole을 수축시키기 때문으로 가정하고 ACE-I를 사용하면 수축을 감소시킬 수 있다고 제의하며 captopril을 사용한 결과 대조군보다 CIN을 낮추었다고 보고했다.⁴³⁾ 본 연구에서도 유의하지는 않았지만 CKD 2단계 군에서는 ACE-I사용 시 eGFR이 증가하였고, CKD 3-4단계 군에서는 영향을 미치지 않았다. 이는 신기능 저하가 약한 군에서는 신동맥 협착이 나타나지 않아 eGFR이 증가하지만 신기능 저하가 심해지면 즉 CKD 3-4단계 군에 이르면 신동맥 협착이 심화되어 ACE-I의 eGFR 증가 효과가 나타나지 않는 것으로 보인다. 또한 의료진에 의한 세심한 주의가 eGFR 감소가 나타나지 않게 한 것으로 보인다.

고혈압, 당뇨병성 신병증에 사용되는 Angiotensin II receptors blockers (ARB)는 angiotensin II receptors를 억제하여 직접적인 혈관확장을 일으키고 vasopressin의 분비를 감소시키고 aldosterone의 생성과 분비를 억제한다. 본 연구에서 ACE-I와 ARB를 동시 사용된 경우는 드물었고 두 약물 중 한 가지 약물이 사용되었다. CKD 2단계 군에서는 eGFR에 거의 영향이 없었고 CKD 3-4단계 군에서는 오히려 사용하지 않은 군에 비하여 사용한 군에서 eGFR 증가가 나타나지 않았다.

Verapamil, diltiazem, amlodipine같은 Calcium channel blocker (CCB)가 쥐에서 조영제 신독성을 예방하기 위해 시도 되어왔다. 무작위 위약대조 연구에서 신부전이 있는 35명

의 환자에게 경구로 nitrendipine (20 mg/day for 3days)을 투여한 결과 eGFR 감소를 억제하는데 효과가 있었다.⁴⁴⁾ 그러나 nitrendipine, felodipine, amlodipine을 사용한 다른 연구에서는 조영제 신독성 예방효과를 확인하지 못했다. 지금까지 연구된 것은 dihydropyridine계 CCB였다. Dihydropyridine계 CCB는 verapamil, diltiazem보다 강력한 말초혈관확장 효과가 있다. 말초혈관 확장이 신장 관류압을 떨어뜨려 조영제 신독성 예방을 못한 것으로 생각된다. CCB을 좀 더 연구해야겠지만 현재로서는 조영제 신독성 예방에 CCB를 추천하지는 않는다. 다만 다른 이유로 CCB을 복용하고 있을 경우 조영제에 노출 시 복용중단을 할 필요는 없다고 보고되었다. 본 연구에서는 CKD 2단계 군에서는 eGFR을 증가시켰으나 CKD 3-4단계 군에서는 사용하지 않은 군에서 eGFR 증가가 더 컸다.

1990년대 중반까지 CIN 예방법으로 수액요법과 함께 manitol과 furosemide을 전처치 하는 연구가 많이 진행 되었다. Salmon등은²⁶⁾ 삼투성 이뇨제인 manitol을 수액요법과 함께 사용 시 이점이 없었고 루프이뇨제인 furosemide는 수액요법과 함께 사용 시 신기능 악화를 가속화 시킨다고 보고 하였다. Mannitol은 adenosine을 분비시켜 혈관수축을 일으키고 신혈류를 감소시킨다. 또한 높은 삼투압은 미트콘드리아의 산소소모를 증가시킨다. Furosemide에 의한 저혈량증은 조영제 신독성의 위험성을 증가 시킨다. 본 연구에서도 루프이뇨제를 사용할 때 의미 있게 CKD 3-4단계 군에서 eGFR이 감소하였고, CKD 2단계 군에서도 유의하지는 않았지만 eGFR이 감소하였다. 신기능이 저하된 군에서는 루프이뇨제에 의한 허혈이 eGFR을 더욱 감소시키므로 세심한 주의가 기울여 사용해야 할 것으로 사료된다.

혈관확장제로 사용되는 nitroglycerin은 NAC를 함께 사용 시 산화질소(nitric oxide, NO)와 결합하여 보다 안정적 형태이며 강력한 혈관확장효과가 있는 S-nitrosothiol을 형성하여 NO의 생화학적 효과를 증가시켜, NO의 합성을 증가시켜 조영제 신독성으로 인한 신혈관 수축을 약화시켜 혈류를 개선시킨다.¹⁹⁾⁴⁵⁾⁻⁴⁷⁾ 본 연구에서도 니트로글리세린 사용 할 때 eGFR이 증가하였고 NAC과 함께 사용 할 때 eGFR 증가가 강화되는 경향이 나타났다. 통계적 유의성은 없었지만 니트로글리세린과 NAC의 조영제 신독성 예방효과에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 생각된다.

사용되는 조영제는 이온성 조영제 보다는 비이온성 조영제의 사용이, 고장성 삼투압 조영제 보다는 저장성 삼투압 조영제의 사용이, 저장성 삼투압 조영제 보다는 등장성 삼투압 조영제의 사용이 조영제 신독성을 낮추는 것으로 알려져 있다.⁴⁸⁾⁴⁹⁾ 본 연구 기관에서 사용된 조영제는 비이온성 등장성 iodixanol과 비이온성 저 삼투압성 iopromide이다. 보통 iodixanol이 95%이상 사용되고 있었는데 연구대상 환자들은 모두 비이온성 등장성 삼투압 조영제인 iodixanol을 사용했다. CKD 2단계 군에서 조영제 사용량에 eGFR이 영향을 받

지 않은 것으로 보아 iodixanol이 조영제 신독성 예방에 효과가 있었던 것으로 사료되나, 조영제 평균 사용량이 적었지만 신기능이 더 감소된 환자 CKD 3-4단계 군에서 조영제 사용량 150 ml 이상에서 eGFR이 감소되는 것으로 나타났다. 조영제 사용량은 검사 형태, 환자 연령, 체중, 심박출량, 전 반적인 환자상태 및 이용할 기법 등에 따라 정한다. 본 연구에 사용된 iodixanol은 다른 요오드화 X-선 조영제와 비슷한 요오드 농도를 사용하지만, 어떤 경우는 다소 낮은 요오드 농도로 사용하여 적절한 진단 정보를 얻을 수 있다. 조영제 신독성의 조영제 관련 인자는 많은 양의 조영제 투여 혹은 48시간 이내 조영제의 재 노출 등 이었다.⁵⁰⁾ 따라서 조영제 신독성을 예방하기 위해선 최소량을 사용하고 사용 빈도수를 낮추고 조영제 투여 전후에 수분 보급을 충분히 해야 한다. 본 연구에서는 수분공급을 충분히 하였고, 48시간 이내의 재 노출은 제외 하였으므로 조영제 사용량에 따른 조영제 신독성을 비교해 본 결과 CKD 3-4단계 군에서 조영제 사용량 150 ml 이상일 경우 eGFR이 의미 있게 감소하였고, CKD 2 단계 군에서는 영향이 없었다. 따라서 신기능이 감소 될수록 조영제 사용량에 eGFR이 영향을 많이 받는 것으로 나타났다. 그러므로 신기능이 감소 된 환자일수록 조영제 사용량에 세심한 주의를 기울여야 할 것으로 사료된다.

본 연구의 제한점은 연구 환자의 수가 충분하지 않고, 또한 후향적 연구로서 접근 데이터에 제한이 있다. 그러나 본 연구의 목적은 각 환자의 만성 신기능저하의 원인에 대한 연구와 현재 신질환에 영향을 미치는 다양한 병인에 대한 예방약물 및 병용약물의 효과에 대한 충분한 연구가 없는 현실에서 조영제 사용에 대한 신기능의 감소에 미치는 인자들의 평가로 후에 환자의 도움을 주고자 하였다. 더불어 또한 현재 병용약물에서 니트로글리세린과 NAC, statin 병용 시 eGFR이 증가하는 것으로 보이므로 추후 약물별, 용량별 추가적 전향적 연구도 환자의 치료반영에 도움이 될 것으로 사료된다.

결 론

본 연구결과에 의하면, 병용 약물 중 이노제 사용 시 eGFR의 감소, statin과 니트로글리세린 사용 시 증가를 보였다. 그 밖의 위험인자로는 75세 이상, 당화혈색소 6.5%이하, 조영제 사용량 150 ml 이상에서 eGFR이 감소했으며, 특히 eGFR이 감소된 CKD 3-4단계 군에서 세심한 주의를 요할 것으로 평가되었다.

본 연구의 자료를 통해 CKD 2단계 군에서는 환자특징 및 기저질환에 따라 신기능의 악화가 보이나 CKD 3-4단계 군에서는 이러한 악화가 나타나지 않았다. 이는 의료진이 신기능이 많이 감소된 군에서 수액요법이나 예방약물을 통한 세심한 주의를 기울여 신기능 악화를 최소화 시켰기 때문으로 사료된다. 다만 이노제 사용 시, 조영제 사용량 150 ml

이상, 당화혈색소 6.5%이하, 75세 이상에서 신기능이 악화되었다. 루프이노제에 의한 허혈이 eGFR을 감소시켰고, 비이온성 등장성 조영제 iodixanol은 신기능이 악화되는 것을 막는데 도움이 되었지만 사용량이 증가하면 신기능을 저하시키는 것으로 보인다. 따라서 CKD 3-4단계 군의 환자에서는 이노제 사용과 조영제 사용량에 좀 더 세심한 주의를 요하며, 당뇨환자는 당화혈색소를 6.5%이하로 유지하고, 75세 이상 환자에서는 적극적 예방요법을 사용하는 것이 조영제 신독성을 예방할 것으로 사료된다. 또한 두 군 모두에서 statin 사용 시 eGFR이 증가했다. 조영제 신독성 발생은 statin계열 별 차이를 보였지만 유의 하지는 않았다. 따라서 statin복용 기간별, 종류별 조영제 신독성에 미치는 영향에 관한 추가 연구가 필요할 것으로 사료된다. 니트로글리세린을 사용할 때 eGFR이 증가했고 NAC과 함께 사용할 때 eGFR 증가가 강화 되었다. 니트로글리세린과 NAC의 조영제 신독성 예방효과에 대한 추가적 연구가 필요할 것으로 사료된다.

사 사

이논문은 2011년도 정부(교육과학기술부)의 재원으로 한국연구재단의 지원을 받아 수행된 기초연구사업임(2011-0005660).

참고문헌

- Aderson RA, Linda SL, Beans AS, Enrich SL, Miller PR, Gallow PA, Scarier AW : Nonoliguric acute renal failure. *The New England Journal of Medicine* 1997; 296: 1134-8.
- Schusterman N, Strom BL, Murray TG, Morrison G, West SL, Maislin G : Risk factors and outcome of hospital-acquired acute renal failure. *Clinical epidemiologic study. The American Journal of Cardiology* 1987; 83: 65-71.
- Solomon R : Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney International* 1998; 53: 230-42.
- Nash K, Hafeez A, Hou S : Hospital-acquired renal insufficiency. *American Journal of Kidney Diseases* 2002; 39: 930-6.
- Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S: Contrast media-associated nephrotoxicity. *Semin Nephrol* 1997; 17: 15-26.
- Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR : Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney International* 1994; 45: 259-265.
- Lautin EM, Freeman NJ, Schoenfeld AH : Radiocontrast associated renal dysfunction: incidence and risk factors. *American Journal of Roentgenology* 1991; 157: 49-58.
- Cohan RH, Dunnick NR: Intravascular contrast media: Adverse reactions. *American Journal of Roentgenology*

- 1987; 149: 665-70.
9. Weisberg LS, Kurnik PB, Kurnik BR : Risk of radiocontrast nephropathy in patients with and without diabetes mellitus. *Kidney International* 1994; 45: 259-65.
 10. Barrett BJ : Contrast nephrotoxicity. *Journal of the American Society of Nephrology* 1994; 5: 125-37.
 11. McCullough PA, Soman SS: Contrast-induced nephropathy. *Critical Care Clinics* 2005; 21: 261-80.
 13. Agmon Y, Peleg H, Greenfeld Z, Rosen S, Brezis M : Nitric oxide and prostanoids protect the renal outer medulla from radiocontrast toxicity in the rat. *J Clin Invest* 1994; 94: 1069-75.
 14. Murakami R, Machida M, Tajima H : Plasma endothelin, nitric oxide and atrial natriuretic peptide levels in humans after abdominal angiography. *Acta Radiol* 2002; 43: 340-3.
 15. Sheridan AM, Bonventre JV : Pathophysiology of ischemic acute renal failure. *Contributions to Nephrology* 2001; 132: 7-21.
 16. Bakris GL, Gaber AO, Jones JD : Oxygen free radical involvement in urinary Tamm-Horsfall protein excretion after intrarenal injection of contrast medium. *Radiology* 1990; 175: 57-60.
 17. Hizoh I, Haller C : Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Investigational Radiology* 2002; 37: 428-34.
 18. Safirstein R, Andrade L, Vieira JM: Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents: a new use for an old drug. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 210-212.
 19. DiMari J, Megyesi J, Udvarhelyi : N-acetylcysteine ameliorates ischemic renal failure. *American Journal of Physiology* 1997; 27: F292-8.
 20. Briguori C, Colombo A, Airoidi F : N-acetylcysteine versus fenoldopam mesylate to prevent contrast agent-associated nephrotoxicity. *Journal of the American College of Cardiology* 2004; 44: 762-5.
 21. 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? *Nephrology Dialysis Transplantation* 2000; 15: 43-9.
 22. Gurkowski L, MacDougall M, Wiegmann T : Effects of misoprostol on contrast-induced renal dysfunction. *American Journal of Therapeutics* 1995; 2: 837-42.
 23. Erley CM, Duda SH, Schlepckow S : Adenosine antagonist theophylline prevents the reduction of glomerular filtration rate after contrast media application. *Kidney International* 1994; 45: 1425-31.
 24. Tada H, Kagaya Y, Takeda M : Endogenous erythropoietin system in non-hematopoietic lineage cells plays a protective role in myocardial ischemia/reperfusion. *Cardiovascular Research* 2006; 71: 466-77.
 25. Grimm C, Wenzel A, Acar N I: Hypoxic preconditioning and erythropoietin protect retinal neurons from degeneration. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2006; 588: 119-31.
 26. Solomon R, Werner C, Mann D : Effects of saline, mannitol, and furosemide on acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *The New England Journal of Medicine* 1994; 331: 1416-20.
 27. Briguori C, Colombo A, Violante A : Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *European heart Journal* 2004; 25: 206-11.
 28. Gruberg L, Mintz GS, Mehran R : The prognostic implications of further renal function deterioration within 48 hours of interventional coronary procedures in patients with pre-existent chronic renal insufficiency. *Journal of the American College of Cardiology* 2000; 36: 1542-8.
 29. Cheon IS, Choi JH, Kim KL : Decreased number and impaired angiogenic function of endothelial progenitor cells in patients with chronic renal failure. *Korean Circulation Journal* 2004; 34: 1033-42.
 30. Lee YS, Kim KS, Hyun DW : The change of arterial stiffness according to dialysis in patients with end-stage renal disease. *Korean Circulation Journal* 2004; 34: 865-73.
 31. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ : Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Archives of Internal Medicine* 2002; 162: 329-36.
 32. Barrett BJ, Carlisle EJ : Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high- and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188: 171-8.
 33. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG : 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. *The New England Journal of Medicine* 2003; 348: 491-9.
 34. Arstall MA, Yang J, Stafford I : N-acetylcysteine in combination with nitroglycerin and streptokinase for the treatment of evolving acute myocardial infarction: safety and biochemical effects. *Circulation* 1995; 92: 2855-62.
 35. Chung SR, Kim ES, Jung JY, Kim : The protective effect of recombinant human erythropoietin and N-acetylcysteine in radiocontrast-induced nephrotoxicity. *The Korean Journal of nephrology* 2007; 26: 699-704.

36. Khanal S, Attallah N, Smith DE : Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *The American journal of Medicine* 2005; 118: 843-9.
37. Gupta RK, Kapoor A, Tavani S : Captopril for the prevention of contrast media-induced nephropathy in diabetic patients: a randomized study. *Indian Heart Journal* 1999; 51: 521-6.
38. Thomas: Diuretics, ACE inhibitors and NSAIDS the triple whammy. *The Medical Journal of Australia* 2000; 172 (4): 184-5.
39. Peter C. Austin and Muhammad M. Mamdani : Impact of the pravastatin or atorvastatin evaluation and infection therapy - thrombolysis In myocardial infarction 22/reversal of atherosclerosis with aggressive lipid lowering trials on trends in intensive versus moderate statin therapy in ontario Canada. *Circulation* 2005; 112: 1296-1300.
40. Smilde TJ, Wissen SV, Wollersheim H : Effect of aggressive versus conventional lipid lowering on atherosclerosis progression in familial hypercholesterolaemia (ASAP): a prospective, randomised, double-blind trial. *The Lancet* 2001; 357: 577-81.
41. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al: Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *The New England Journal of Medicine* 2008; 359: 2195-2207.
42. Horowitz JD, Antman EM, Lorell BH, Barry WH, Smith TW : Potentiation of the cardiovascular effects of nitroglycerin by Nacetylcysteine. *Circulation* 1983; 68: 1247.
43. 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. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1989; 4: 1030-6.
44. Winniford MD, Kennedy PL, Wells PJ, Hillis LD : Potentiation of nitroglycerin-induced coronary dilatation by N-acetylcysteine. *Circulation* 1986; 73: 138.
45. Loscalzo J : N-acetylcysteine potentiates inhibition of platelet aggregation by nitroglycerin. *Journal of Clinical Investigation* 1985; 76: 703.
46. Berns AS: Nephrotoxicity of contrast media. *Kidney international* 1989; 36: 730-40.
47. Isenbarger DW, Kent SM, O' Malley PG : Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy. *The American Journal of Cardiology* 2003; 92: 1454-8.
48. 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. *The New England Journal of Medicine* 2000; 343: 180-4.
49. Parfrey PS, Griffiths SM, Barrett BJ : Contrast material - induced renal failure in patients with diabetes mellitus, renal insufficiency, or both: a prospective controlled study. *The New England Journal of Medicine* 1989; 320: 143-9.