

## 조영제 유발 신독성

고려대학교 의과대학 구로병원 신장내과

고 강 지

### Contrast-Induced Nephropathy

Gang Jee Ko

*Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital,  
Korea University College of Medicine, Seoul, Korea*

Radiocontrast-induced nephropathy (CIN) is the third most common cause of acute renal failure among inpatients. The number of patients undergoing examinations using radiocontrast is increasing, and the population at risk for CIN is growing; this population includes older individuals and those with underlying diabetes mellitus, chronic kidney disease, hypertensive nephropathy, and concomitant use of nephrotoxic drugs. However, little progress in CIN treatment has been made. CIN remains a substantial medical problem because of its association with prolonged hospitalization, the potential need for renal replacement therapy, and increased mortality. The exact pathogenesis of CIN has not been fully elucidated—and multiple factors including tubular renal vasoconstriction, direct renal tubular toxicity, increased oxidative stress, and cellular apoptosis—may contribute to the proximal tubular damage that occurs in patients with CIN. Despite the exploration of numerous prophylactic regimens and treatments, definite therapeutic and preventive strategies for CIN have not been established. This article reviews recent studies involving the risk factors for CIN as well as its pathophysiology and prevention. (Korean J Med 2015;88:375-381)

**Keywords:** Contrast; Acute kidney injury; Oxidative stress; Antioxidant

조영제 신독성은 원내 급성 신부전 원인 중 세 번째로 많은 원인 질환을 차지한다[1]. 조영제를 이용한 검사와 시술 뒤 발생하는 조영제 유발 급성 신부전의 발생 빈도는 환자의 위험인자에 따라 0-24%까지 다양하게 보고되고 있으며 [2,3] 대체로 가역적으로 회복되는 것으로 알려져 있기는 하지만 재원 일수의 증가와 동반 합병증 발생 증가 및 사망률 증가로 이어질 수 있어 적극적인 예방과 치료가 요구된다

[4,5]. 조영제 신독성을 막기 위한 치료로써 일반적으로는 충분한 수액 공급을 시행하면서 전해질 불균형을 막기 위해 노력하는 것으로 회복을 도울 수 있다고 보고되나, 진행을 막는 확실한 치료법이나 예방법이 밝혀지지 않아 일부에서는 투석이 필요한 경우도 있기 때문에 초기에 발생을 막기 위한 예방법 개발에 보다 많은 연구가 필요한 시점이다[6]. 이에 앞서 발표된 문헌을 중심으로 조영제 유발 신부전의

Correspondence to Gang Jee Ko, M.D., Ph.D.

Division of Nephrology, Department of Internal Medicine, Korea University Guro Hospital, Korea University College of Medicine, 148 Gurodong-ro, Guro-gu, Seoul 152-703, Korea

Tel: +82-2-2626-3039, Fax: +82-2-2626-1077, E-mail: lovesba@korea.ac.kr

Copyright © 2015 The Korean Association of Internal Medicine

This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/3.0/>) which permits unrestricted noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

기전과 치료에 대해 기술해 보고자 한다.

조영제 유발 급성 신부전은 신부전을 유발하는 다른 원인, 즉 혈압 강하, 타 신독성 약제의 사용, 요로 폐쇄 및 콜레스테롤 색전증에 의한 신장 기능 감소가 제외된 상태에서 조영제 사용 48시간 이내에 혈중 크레아티닌 수치가 기존 수치에 비해 25% 이상 혹은 0.5 mg/dL 이상 증가하는 것으로 정의된다[5,7,8]. 대체로 조영제 투여 이후 3-5일째 혈중 크레아티닌 수치가 최고조에 달하고 이후 7-10일 내에 이전 수치로 회복되는 경과를 밟는다[9,10]. 조영제 유발 급성 신부전은 원내 발생 급성 신부전의 12% 정도의 빈도로 나타나 신혈류 감소에 의한 신부전(42%)과 술 후 급성 신부전(18%)과 더불어 입원 환자의 급성 신부전의 주요 원인으로 작용한다[6,11]. 신기능이 정상적인 경우 조영제 유발 신부전의 발생 빈도는 0-5%로 낮은 편이나 기존의 신기능이 감소되어 있는 환자에서의 발생 빈도는 12-27%까지 증가되는 것으로 보고된다[12-14]. 실제 한 연구에서는 당뇨병성 신증이 있는 환자에서 관상동맥 조영술을 시행한 뒤 조영제 유발 신부전이 50%에서 보고되었고 15%에서 투석이 필요하다고 보고한 바 있다[15]. 조영제 사용 검사에 따라서도 발생률에 차이가 있는 것으로 보고되고 있는데 응급 관상동맥술의 경우가 위험도가 높다고 알려져 있고 메타분석에서 computed tomography (CT)의 경우 6% [16], 말초 혈관 조영술의 경우는 9% [17]의 빈도를 보인 것으로 보고되었다.

조영제 유발 신독성의 병태생리는 아직 명확하게 밝혀지지지는 않았으나 신혈류 감소에 따른 허혈성 손상과 조영제의 직접적인 신세뇨관 세포 손상이 주요 기전으로 여겨진다[18]. 허혈성 손상의 경우 조영제 투여 시 증가되는 adenosine과 endothelin과 같은 혈관 수축 물질의 증가와 nitric oxide와 prostaglandin과 같은 혈관 확장 물질의 감소에 따라 특히 신 수질 부위의 혈류 감소 및 저산소증에 의한 손상이 발생한다고 알려져 있고[19], 이 외에도 조영제 자체가 신실질에서 유리기(free radical)를 증가시켜 산화스트레스를 유발하게 되고[20] 이는 사이토카인 증가에 따른 염증 반응 발생과 아포프토시스의 증가[21,22], 신실질 세포 손상으로 이어진다.

조영제 유발 신독성 발생에 관여하는 위험인자는 환자 관련 요인과 시술 관련 요인으로 나뉘어질 수 있다. 환자 관련 요인의 경우 잘 알려진 바와 같이 신기능의 감소가 가장 중

요한 요인이 된다. 특히 만성 콩팥병 3단계 이상에서(estimated glomerular filtration rate [eGFR] < 60 mL/min/1.73 m<sup>2</sup>) 조영제 유발 신독성의 위험도가 급격히 증가하는 것으로 알려져 있다. 이 외에 단일 위험인자로는 당뇨가 가장 중요한 추가 위험인자로 작용하며 기타 신기능 감소와 관련될 수 있는 고령(75세 이상), 조절되지 않는 고혈압, 울혈성 심부전, 비스테로이드 소염제와 같은 신독성 약물을 병용하고 있는 경우가 속하겠고 그 외에는 신혈류량 감소와 관련될 수 있는 요인들, 즉 승압제 사용이 필요한 저혈압, 빈혈, 저알부민 혈증 및 간경변증, 이뇨제 사용이 속한다. 시술 관련 요인의 경우 시술 중 사용된 조영제의 용량이 가장 중요한 요인으로 작용하며 조영제의 오스몰이나 점도가 높을수록 발생률이 증가될 수 있겠고 72시간 내 반복적인 조영제를 사용할 경우 위험도가 증가되는 것으로 알려져 있다[6,23].

조영제 유발 신독성의 위험도를 미리 예측하여 예방하기 위한 노력과 연구가 지속적으로 이루어지고 있는데 2004년에는 관상동맥 조영술을 시행한 약 2만 명의 환자를 대상으로 조영제 유발 신부전의 발생 위험도를 측정하는 연구가 이루어졌고 크레아티닌 청소율 60 mL/min 미만, intra-aortic balloon pump (IABP)의 사용, 응급 관상동맥 조영술 시술, 당뇨, 울혈성 심부전, 고혈압, 말초 혈관 질환, 조영제 용량 등 총 8개 항목을 점수화하여 위험도를 낮음, 중등도, 높음의 3 단계로 구분할 수 있다고 보고하였다. 이 중 위험도가 높다고 판단된 군에서는 일반군에 비해 조영제 유발 신부전의 발생률이 28% 이상, 사망률 17% 증가와 관련된다고 발표하였다[24]. 2004년에 Mehran이 발표한 연구에서도 역시 8개의 위험인자를 꼽았으나 신기능의 감소를 검사 전 혈중 크레아티닌 1.5 mg/dL로 정의하고 말초 혈관 질환 대신 빈혈을 포함하여 시술 전 평가의 용이성을 높였다[25]. 하지만 아직까지 전향적으로 이와 같은 위험인자의 예측 정도를 평가한 연구가 없기 때문에 추후 보다 많은 연구가 필요할 것으로 여겨진다.

조영제 유발 신부전은 그 정의에서 살펴본 바와 같이 조영제 사용 후 48시간 내 혈중 크레아티닌의 증가로 정의되며 급성 신부전의 단계 정의와 같이 시술 후 소변량의 감소가 있는 경우에도 진단에 도움이 될 수 있겠으나 크레아티닌 수치 상승이 신손상을 반영하는 데 민감하지 않아 조영

제 사용 24-48시간 후 신손상이 이미 진행된 상태에서 발견되는 문제 때문에 보다 민감한 표지자를 찾기 위한 노력이 지속되고 있다[26]. 이 중 이전에 급성 신부전 진단의 표지자로 활발한 연구가 이루어지고 있는 인자들이 주로 활용되고 있다. 즉 혈청 및 소변 내 neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) 농도, 혈중 cystatin C, 소변 내 IL-18, liver-type fatty acid-binding protein (L-FABP), kidney injury molecule-1 (KIM-1) [27-36] 등이 연구되었고 주로 조영제 사용 2시간 후부터 24시간까지 그 농도가 증가된다고 발표되었으나 아직 그 일관성 및 기준의 문제에 있어서는 보다 많은 연구가 필요할 것으로 사료된다.

조영제 유발 신독성의 경우 다른 급성 신부전의 경우와 같이 이미 발생한 신손상의 진행을 차단할 수 있는 방법이 뚜렷하지 않고 유발 시점이 명확하기 때문에 적극적인 예방을 통해 그 발생을 차단하려는 노력이 주로 이루어지고 있다. 즉 환자 관련 인자와 시술 관련 인자 중 위험도를 낮출 수 있는 것에 대해 중점적으로 관리하고 그 외 조영제에 의한 혈관 수축 물질의 증가와 세포 독성 물질의 발생을 최소화하려는 노력이 이루어지고 있다.

먼저 시술 관련 인자 중 가장 중점적으로 다루어지고 있는 것은 사용 조영제의 종류와 양을 조절하여 신독성을 낮추고자 하는 노력이다. 조영제의 용량을 낮추는 것은 조영제 유발 신독성의 위험성을 감소시키는 데 무엇보다도 중요한 요인 중 하나이나 검사에 따라 필요한 조영제 최소 용량이 다양하기 때문에 환자의 위험인자와 체액량에 따라 사용하는 조영제의 양을 제한하여 위험 용량을 넘지 않도록 하는 방법이 제시되고 있다. 즉 2010년 Brown 등[37]이 제시한 모델에 따르면 사용할 수 있는 한계 조영제 용량을  $5 \times \text{체중 (kg)} / (88.4 \times \text{혈중 크레아티닌}) (\mu\text{mol/L})$ 으로 정의하고 있다. 이 연구에서는 계산된 용량 이상으로 사용한 군에서 투석 치료의 위험성이 유의하게 증가되는 것을 확인하였다[37]. 2008년의 Nyman 연구에서는 조영제의 용량 대 eGFR의 비율로 조영제 유발 신부전의 위험도를 효과적으로 예측할 수 있다는 결과가 발표된 바 있으며[38], 조영제의 사용 총량을 100 cc 이내로 조절했을 때 신부전 발생률을 효과적으로 조절할 수 있다는 연구도 있었으나[1] 일부 연구에서는 조영제의 용량을 100 cc 이하로 조정한 군에서도 투석이 필요한 신부전의 위험도가 여전히 높게 존재한다는 결과를 발표하기

도 하였다[15,39].

조영제의 오스몰도 신독성의 결정에 중요한 영향을 미치는 것으로 알려져 있다. 오스몰이 높은 조영제의 경우 오스몰이 낮은 조영제에 비해 일반적으로 높은 신독성을 갖는다고 알려져 있기는 하지만[40] 환자 관련 위험도가 낮은 군에서는 특별한 영향을 미치지 않고 위험도가 높은 군에서만 상승작용을 하는 부가요인이라는 연구 결과도 보고되고 있다[14]. 최근에 사용되고 있는 등장성 조영제의 경우에도 이론적으로는 신독성을 줄일 수 있을 것으로 기대되나 뚜렷한 효과를 보이는 연구가 많지 않은 것과 상통한다. 즉 비이온 등장성 조영제인 iodixanol 사용군과 비이온 저오스몰 조영제로 흔히 사용되는 iopamidol, iopromide, ioversal, iomeprol, iobitridol, iopentol 등의 사용군과 비교한 연구에서 일부 연구는 신독성의 감소를, 다른 일부에서는 두 군간 차이를 보이지 않았다고 보고하고 있다[41-47]. 또한 gadolinium을 근간으로 하는 조영제의 경우 신독성이 미미하다고 여겨졌지만 최근 문제가 되고 있는 신성 전신 경화증 외에도 실제 신독성이 보고된 연구도 있어[48-52] 사용 조영제의 종류보다는 관련 위험인자의 유무가 신부전 발생에 중요한 인자가 되는 것으로 여겨진다.

환자 관련 위험인자를 감소시키기 위해서 가장 효과적이고 널리 사용되는 방법은 수액을 공급하여 신혈류를 증가시켜 약제의 배출을 돕고 허혈성 신독성을 예방하는 것이다. 이는 조영제를 희석하는 효과를 보일 수도 있어 조영제에 의한 직접적인 신세포 손상에도 기여할 것으로 여겨진다[53,54]. 수액 공급이 조영제 유발 신부전을 실질적으로 줄일 수 있는가에 관련되어서는 여러 무작위 비교 연구가 시행되었고 그 역할에 대해 충분히 검증되었다고 할 수 있다[55,56]. 어떤 수액을 사용하는 것이 가장 효과적인가에 대한 결과는 연구마다 다양하여 등장성 식염수와 저장성 식염수를 비교하였을 때 두 군 간에 큰 차이가 없다는 결과가 우세하기는 하나 일부 연구에서는 등장성 식염수를 투여한 것이 보다 효과적이라는 결과가 보고되었다[57]. 기본적으로 조영제 투여 3-12시간 전부터 사용 후 6-24시간까지의 충분한 수액 공급이 원칙이며 소변량이 적절히 유지되는지 점검하는 것이 필수적이다[58,59]. 수액을 정주하여 공급하는 것과 경구로 투여하는 것 중 어떤 방법이 우월한지에 대한 연구도 진행된 바 있으나 두 방법 간에 차이가 없다는 보고도 있고 정주요법

이 우월하다는 결과도 있어 보다 많은 수의 환자를 대상으로 연구가 진행되어야 할 것으로 생각된다[60,61]. 단 율혈성 심부전이 있는 환자에서는 조영제 신독성을 예방하기 위한 수액요법 후 과수분 상태에 따른 심부전 악화의 위험성[62]이 있어 수액요법 시행 시에는 수분 상태에 대한 주의 깊은 평가가 필요하다[6]. 수액 공급 외에 연구가 진행된 약제로는 중탄산염과 항산화제가 있다. 중탄산염의 경우 유리기를 생성을 감소시키는 효과를, 항산화제의 경우는 유리기를 제거하는 효과로 조영제에 의한 신세뇨관 손상을 줄일 것으로 기대되었고[63-65], 여러 연구에서 조영제 투여 전후 중탄산염의 정주 치료 및 N-acetylcysteine과 ascorbic acid 등의 항산화제 치료에 의한 신보호 효과가 발표된 바 있다[66-69]. 그러나 대부분의 연구가 소규모 환자를 대상으로 한 관찰 연구이며 현재까지는 이러한 약제 사용을 통해 조영제 유발 신부전을 효과적으로 예방할 수 있는가에 대한 결론은 불명확한 상태이다. 그 외에도 연구가 진행된 약물에는 혈관 수축을 방지하기 위한 기전으로 theophylline [70], calcium channel blocker [71]가 확장을 돕기 위한 방편으로 dopamine [72], fenoldopam [73], prostaglandin E1 [74] 등이 조영제에 의한 허혈성 손상을 막기 위해 사용되었고 일부 효과를 보인 연구 결과가 있었으나 역시 아직 명확하지는 않은 실정이다. 또한 최근에는 항염증 및 항산화 작용 촉진을 통해 신조직 손상을 막을 것이라는 기대 하에 HMG CoA reductase inhibitors (statins)가 사용되어 비교적 효과적인 결과를 가져왔다는 고무적인 임상연구 결과가 발표되었으나 상반되는 결과도 보고되고 있고[75], xanthine oxidase inhibitor인 allopurinol이 유리기 합성 저해와 adenosine의 작용을 완충하는 기전으로 신보호 효과를 가져올 수 있을 것이라는 견해도 있는 상태이나[76] 이후 보다 많은 환자를 대상으로 하는 전향적 무작위 비교 연구를 통해 이러한 약제 효과들을 명확하게 밝혀야 하는 것은 아직 임상가들에게 숙제로 남겨져 있다.

진행된 만성 콩팥병 환자에서 조영제 투여 후 투석을 통해 투여된 약제를 빠른 시간에 효과적으로 제거함으로써 신독성을 낮추어 보려는 시도는 이전부터 이루어졌고[77] 2007년 전향적 무작위 배정 비교 연구에서 검증된 바도 있다[78]. 이론적으로는 빠른 약제 배설을 도울 경우 신독성을 낮출 수 있을 것으로 기대되나 뚜렷한 효과를 거둘 수 없었다는 보고도 존재하여 예방적인 투석 치료 효과에 대해서는 이견

이 있는 상태이다. 그 이유로는 투석 시 발생할 수 있는 저혈압 등 신혈류가 감소될 수 있는 위험 요소가 존재하고, 시술 중 약제가 투여된 뒤 시술 종료 후 투석을 통해 제거될 때까지의 시간차가 있어 약제에 의한 신독성을 효과적으로 감소시킬 수 없는 것에 기인할 가능성이 제시된다. 최근에는 시술 전후로 하여 혈액여과를 통해 조영제 투여 직후부터 제거함으로써 신보호 효과를 극대화하려는 노력이 이루어지고 있고 일부 긍정적인 결과를 발표하였다[79,80]. 단지 이를 위해 투석관을 삽입하는 등의 침습적 시술의 위험 부담을 고려하여 가이드라인에서는 투석관이 이미 존재하는 경우에 고려할 수 있는 권고 정도로 기술하고 있고, 혈액여과의 경우 많은 병원에서 중환자실 치료를 요한다는 문제점이 있을 수 있겠으나 최근에는 시술 후 30분 정도의 단기간 혈액여과 치료로도 신보호 효과가 있었다는 결과[81]를 제시한 그룹이 있어 이것이 활성화 될 수 있다면 중등도 이상의 진행된 만성콩팥병 환자에서 효과적으로 조영제 사용 검사 및 시술을 시행할 수 있는 방법이 될 수도 있을 것으로 기대된다.

요오드화 조영제는 급성 신부전을 유발할 수 있는 신독성이 있기는 하지만 아직 이를 대체할 만한 제제가 개발되지 않아 최근 증가되고 있는 심혈관계 합병증 및 암 등을 진단하고 치료하는 데 사용될 수 있는 유일한 약제이다. 또한 고령 환자군과 당뇨, 고혈압, 심부전과 같이 조영제 유발 신독성에 취약한 환자군이 증가되고 있다는 점에서도 조영제 유발 신부전을 효과적으로 감소시키기 위한 예방과 치료법의 개발 필요성은 매우 높은 실정이다. 이에 대규모 환자를 대상으로 한 전향적 비교 연구를 통해 효과적인 예방과 치료법에 대해 보다 많은 연구가 이루어야 할 것으로 여겨진다.

**중심 단어:** 조영제유발신독성; 급성신부전; 산화환원 스트레스; 항산화제

## REFERENCES

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. McCullough PA, Adam A, Becker CR, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast-induced nephropathy. Am J Cardiol 2006;98:5K-13K.

3. Jorgensen AL. Contrast-induced nephropathy: pathophysiology and preventive strategies. *Crit Care Nurse* 2013;33: 37-46.
4. Feldkamp T, Kribben A. Contrast media induced nephropathy: definition, incidence, outcome, pathophysiology, risk factors and prevention. *Minerva Med* 2008;99:177-196.
5. Murphy SW, Barrett BJ, Parfrey PS. Contrast nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2000;11:177-182.
6. Mohammed NM, Mahfouz A, Achkar K, Rafie IM, Hajar R. Contrast-induced Nephropathy. *Heart Views* 2013;14:106-116.
7. Solomon R. Contrast-medium-induced acute renal failure. *Kidney Int* 1998;53:230-242.
8. Harjai KJ, Raizada A, Shenoy C, et al. A comparison of contemporary definitions of contrast nephropathy in patients undergoing percutaneous coronary intervention and a proposal for a novel nephropathy grading system. *Am J Cardiol* 2008;101:812-819.
9. Goldenberg I, Matetzky S. Nephropathy induced by contrast media: pathogenesis, risk factors and preventive strategies. *CMAJ* 2005;172:1461-1471.
10. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, Corradi V, Ronco C, Perazella MA. Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 2012;125:66-78.e3.
11. Hou SH, Bushinsky DA, Wish JB, Cohen JJ, Harrington JT. Hospital-acquired renal insufficiency: a prospective study. *Am J Med* 1983;74:243-248.
12. Mizushima N, Levine B, Cuervo AM, Klionsky DJ. Autophagy fights disease through cellular self-digestion. *Nature* 2008;451:1069-1075.
13. Morcos SK, Thomsen HS, Webb JA. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR). *Eur Radiol* 1999;9:1602-1613.
14. Rudnick MR, Goldfarb S, Wexler L, et al. Nephrotoxicity of ionic and nonionic contrast media in 1196 patients: a randomized trial. The Iohexol Cooperative Study. *Kidney Int* 1995;47:254-261.
15. Manske CL, Sprafka JM, Strony JT, Wang Y. Contrast nephropathy in azotemic diabetic patients undergoing coronary angiography. *Am J Med* 1990;89:615-620.
16. Kooiman J, Pasha SM, Zondag W, et al. Meta-analysis: serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging. *Eur J Radiol* 2012;81:2554-2561.
17. Karlsberg RP, Dohad SY, Sheng R, Iodixanol Peripheral CTA Study Investigator Panel. Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) following intra-arterial administration of iodinated contrast media. *J Nephrol* 2010;23:658-666.
18. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14-22.
19. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy: a role for medullary hypoxia. *Invest Radiol* 1999;34:685-691.
20. 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.
21. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, et al. Contrast agents and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008;29:2569-2576.
22. Hizoh I, Haller C. Radiocontrast-induced renal tubular cell apoptosis: hypertonic versus oxidative stress. *Invest Radiol* 2002;37:428-434.
23. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006;(100):S11-S15.
24. Bartholomew BA, Harjai KJ, Dukkipati S, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification. *Am J Cardiol* 2004;93:1515-1519.
25. Mehran R, Aymong ED, Nikolsky E, et al. 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.
26. Marenzi G. Can contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention be accurately predicted with a risk score? *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005;2:80-81.
27. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive sub-clinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1752-1761.
28. Bachorzewska-Gajewska H, Poniatowski B, Dobrzycki S. NGAL (neutrophil gelatinase-associated lipocalin) and L-FABP after percutaneous coronary interventions due to unstable angina in patients with normal serum creatinine. *Adv Med Sci* 2009;54:221-224.
29. Mishra J, Dent C, Tarabishi R, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery. *Lancet* 2005;365:1231-1238.
30. Bachorzewska-Gajewska H, Malyszko J, Sitniewska E, Malyszko JS, Dobrzycki S. Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions. *Am J Nephrol* 2006;26:287-292.
31. Soto K, Coelho S, Rodrigues B, et al. Cystatin C as a marker of acute kidney injury in the emergency department. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5:1745-1754.
32. Zappitelli M, Washburn KK, Arkan AA, et al. Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: a prospective

- cohort study. *Crit Care* 2007;11:R84.
33. Ling W, Zhaohui N, Ben H, et al. Urinary IL-18 and NGAL as early predictive biomarkers in contrast-induced nephropathy after coronary angiography. *Nephron Clin Pract* 2008; 108:c176-c181.
  34. Nakamura T, Sugaya T, Node K, Ueda Y, Koide H. Urinary excretion of liver-type fatty acid-binding protein in contrast medium-induced nephropathy. *Am J Kidney Dis* 2006;47: 439-444.
  35. Slocum JL, Heung M, Pennathur S. Marking renal injury: can we move beyond serum creatinine? *Transl Res* 2012; 159:277-289.
  36. Nogare AL, Dalpiaz T, Veronese FJ, Gonçalves LF, Manfro RC. Noninvasive analyses of kidney injury molecule-1 messenger RNA in kidney transplant recipients with graft dysfunction. *Transplant Proc* 2012;44:2297-2299.
  37. Brown JR, Robb JF, Block CA, et al. Does safe dosing of iodinated contrast prevent contrast-induced acute kidney injury? *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:346-350.
  38. Nyman U, Björk J, Aspelin P, Marenzi G. Contrast medium dose-to-GFR ratio: a measure of systemic exposure to predict contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *Acta Radiol* 2008;49:658-667.
  39. Vlietstra RE, Nunn CM, Narvarte J, Browne KF. Contrast nephropathy after coronary angioplasty in chronic renal insufficiency. *Am Heart J* 1996;132:1049-1050.
  40. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high-and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993;188:171-178.
  41. Laskey W, Aspelin P, Davidson C, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus iopamidol in patients with chronic kidney disease and diabetes mellitus undergoing coronary angiographic procedures. *Am Heart J* 2009;158:822-828. e3.
  42. Kuhn MJ, Chen N, Sahani DV, et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low-or isoosmolar contrast agent exposure. *AJR Am J Roentgenol* 2008;191:151-157.
  43. Feldkamp T, Baumgart D, Elsner M, et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients. *Clin Nephrol* 2006;66:322-330.
  44. Heinrich MC, Häberle L, Müller V, Bautz W, Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with non-ionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials. *Radiology* 2009;250:68-86.
  45. Alexopoulos E, Spargias K, Kyrzopoulos S, et al. Contrast-induced acute kidney injury in patients with renal dysfunction undergoing a coronary procedure and receiving non-ionic low-osmolar versus iso-osmolar contrast media. *Am J Med Sci* 2010;339:25-30.
  46. Nie B, Cheng WJ, Li YF, et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;72:958-965.
  47. Jo SH, Youn TJ, Koo BK, et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2006;48:924-930.
  48. Boyden TF, Gurm HS. Does gadolinium-based angiography protect against contrast-induced nephropathy?: a systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008;71: 687-693.
  49. Kane GC, Stanson AW, Kalnicka D, et al. Comparison between gadolinium and iodine contrast for percutaneous intervention in atherosclerotic renal artery stenosis: clinical outcomes. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:1233-1240.
  50. Briguori C, Colombo A, Airolidi F, et al. Gadolinium-based contrast agents and nephrotoxicity in patients undergoing coronary artery procedures. *Catheter Cardiovasc Interv* 2006;67:175-180.
  51. Ergün I, Keven K, Uruç I, et al. The safety of gadolinium in patients with stage 3 and 4 renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:697-700.
  52. Erley CM, Bader BD, Berger ED, et al. Gadolinium-based contrast media compared with iodinated media for digital subtraction angiography in azotaemic patients. *Nephrol Dial Transplant* 2004;19:2526-2531.
  53. Mueller C. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume supplementation. *Kidney Int Suppl* 2006;(100):S16-S19.
  54. Weisbord SD, Palevsky PM. Prevention of contrast-induced nephropathy with volume expansion. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:273-280.
  55. Briguori C, Airolidi F, D'Andrea D, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): a randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115:1211-1217.
  56. Solomon R, Werner C, Mann D, D'Elia J, Silva P. Effects of saline, mannitol, and furosemide to prevent acute decreases in renal function induced by radiocontrast agents. *N Engl J Med* 1994;331:1416-1420.
  57. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, et al. Prevention of contrast media-associated nephropathy: randomized comparison of 2 hydration regimens in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162:329-336.
  58. Bader BD, Berger ED, Heede MB, et al. What is the best hydration regimen to prevent contrast media-induced nephrotoxicity? *Clin Nephrol* 2004;62:1-7.

59. Stacul F, Adam A, Becker CR, et al. Strategies to reduce the risk of contrast-induced nephropathy. *Am J Cardiol* 2006;98:59K-77K.
60. Taylor AJ, Hotchkiss D, Morse RW, McCabe J. PREPARED: Preparation for angiography in renal dysfunction: a randomized trial of inpatient vs outpatient hydration protocols for cardiac catheterization in mild-to-moderate renal dysfunction. *Chest* 1998;114:1570-1574.
61. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephrotoxicity. *Nephron Clin Pract* 2003;93:C29-C34.
62. Jo SH, Koo BK, Park JS, et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial-a randomized controlled study. *Am Heart J* 2008;155:499.e1-e8.
63. Caulfield JL, Singh SP, Wishnok JS, Deen WM, Tannenbaum SR. Bicarbonate inhibits N-nitrosation in oxygenated nitric oxide solutions. *J Biol Chem* 1996;271:25859-25863.
64. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: a randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291:2328-2334.
65. Joannidis M, Schmid M, Wiedermann CJ. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis. *Wien Klin Wochenschr* 2008;120:742-748.
66. Jo SH, Koo BK, Park JS, et al. N-acetylcysteine versus Ascorbic acid for preventing contrast-Induced nephropathy in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography NASPI study-a prospective randomized controlled trial. *Am Heart J* 2009;157:576-583.
67. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;354:2773-2782.
68. Vaitkus PT, Brar C. N-acetylcysteine in the prevention of contrast-induced nephropathy: publication bias perpetuated by meta-analyses. *Am Heart J* 2007;153:275-280.
69. Spargias K, Alexopoulos E, Kyrzopoulos S, et al. Ascorbic acid prevents contrast-mediated nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation* 2004;110:2837-2842.
70. Huber W, Ilgmann K, Page M, et al. Effect of theophylline on contrast material-nephropathy in patients with chronic renal insufficiency: controlled, randomized, double-blinded study. *Radiology* 2002;223:772-779.
71. Neumayer HH, Junge W, Küfner A, Wenning A. Prevention of radiocontrast-media-induced nephrotoxicity by the calcium channel blocker nitrendipine: a prospective randomised clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 1989;4:1030-1036.
72. Kapoor A, Sinha N, Sharma RK, et al. Use of dopamine in prevention of contrast induced acute renal failure-a randomised study. *Int J Cardiol* 1996;53:233-236.
73. Stone GW, McCullough PA, Tumlin JA, et al. Fenoldopam mesylate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2284-2291.
74. Koch JA, Plum J, Grabensee B, Mödder U. Prostaglandin E1: a new agent for the prevention of renal dysfunction in high risk patients caused by radiocontrast media? PGE1 Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000;15:43-49.
75. Khanal S, Attallah N, Smith DE, et al. Statin therapy reduces contrast-induced nephropathy: an analysis of contemporary percutaneous interventions. *Am J Med* 2005;118:843-849.
76. Erol T, Tekin A, Katırcıbaşı MT, et al. Efficacy of allopurinol pretreatment for prevention of contrast-induced nephropathy: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 2013;167:1396-1399.
77. Cruz DN, Perazella MA, Ronco C. The role of extracorporeal blood purification therapies in the prevention of radiocontrast-induced nephropathy. *Int J Artif Organs* 2008;31:515-524.
78. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al. Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:1015-1020.
79. Marenzi G, Bartorelli AL, Lauri G, et al. Continuous veno-venous hemofiltration for the treatment of contrast-induced acute renal failure after percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2003;58:59-64.
80. Guastoni C, Bellotti N, Poletti F, et al. Continuous venovenous hemofiltration after coronary procedures for the prevention of contrast-induced acute kidney injury in patients with severe chronic renal failure. *Am J Cardiol* 2014;113:588-592.
81. Choi MJ, Yoon JW, Han SJ, et al. The prevention of contrast-induced nephropathy by simultaneous hemofiltration during coronary angiographic procedures: a comparison with periprocedural hemofiltration. *Int J Cardiol* 2014;176:941-945.