

บทบาทของเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีนในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสี

สินธุ์สุทธิ สุทธิชัย^{1,2}, พัชราภรณ์ สุดชาภา^{1*}

¹หน่วยวิจัยการบริบาลทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ 65000

²ภาควิชาบริบาลเภสัชกรรม คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยเชียงใหม่ 50000

Role of N-Acetylcysteine in Prevention of Contrast-induced Acute Kidney Injury

Sinthwisuth Sutheechai¹, Patcharaporn Sudchada^{1*}

¹Pharmaceutical care Research Unit (PRU), Faculty of Pharmaceutical Sciences, Naresuan University, Phitsanulok 65000

²Department of Pharmaceutical Care, Faculty of Pharmacy, Chiang Mai University, 50200

ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสี (contrast-induced acute kidney injury; CI-AKI) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากการบริหารสารทึบรังสีทางหลอดเลือด โดยเฉพาะในกลุ่มผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง ภาวะดังกล่าวส่งผลเพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา รวมทั้งอัตราการเจ็บป่วยและอัตราการเสียชีวิต เนื่องจากยังไม่มีวิธีการรักษาที่มีประสิทธิภาพ การพัฒนาวิธีการป้องกัน CI-AKI ที่มีประสิทธิภาพจึงเป็นจุดมุ่งหมายหลักของการศึกษาใน ปัจจุบันสารเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-acetylcysteine; NAC) เป็นที่นิยมอย่างกว้างขวางมานานกว่า 10 ปี แต่ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพในการใช้ป้องกัน CI-AKI ยังคงเป็นที่โต้แย้งในบทความนี้ผู้เขียนได้ทบทวนถึงที่มาและเหตุผล รวมทั้งข้อมูลเชิงประจักษ์เกี่ยวกับประสิทธิภาพของ NAC ในการป้องกัน CI-AKI

Contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) is the common complication of contrast media administration especially in patients with chronic kidney disease. This complication increases health care costs as well as morbidity and mortality rates. Because there is no effective treatment, most of studies have been seeking effective measures for prevention of CI-AKI. N-acetylcysteine has been frequently used to prevent CI-AKI for more than 10 years but the effectiveness of this agent is still inconclusive. This review article will explore the rationales and evidences of N-acetylcysteine in CI-AKI prevention.

สรินกรินทร์เวชสาร 2557; 29 (4): 409-416. ♦ Srinagarind Med J 2014; 29 (4): 409-416.

บทนำ

ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลัน (acute kidney injury; AKI) เป็นภาวะแทรกซ้อนที่พบได้บ่อยจากการตรวจวินิจฉัยและการทำหัตถการที่มีการให้สารทึบรังสีเข้าทางหลอดเลือด ภาวะดังกล่าวส่งผลเสียต่อผู้ป่วยทั้งในระยะสั้นและในระยะยาว นอกจากนี้ยังไม่มีวิธีการรักษาจำเพาะที่มีประสิทธิภาพ ดังนั้นการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากการใช้สารทึบรังสีจึงมีความสำคัญอย่างยิ่ง การใช้สารเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-acetylcysteine; NAC) ในการป้องกันภาวะไตบาดเจ็บ

เฉียบพลันจากสารทึบรังสีได้รับความนิยอย่างกว้างขวางมากกว่า 10 ปี แต่ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของยาดังกล่าวยังคงเป็นที่โต้แย้งในปัจจุบัน

ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสี

ภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสี (contrast-induced acute kidney injury; CI-AKI) เป็นภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันที่เกิดขึ้นภายหลังได้รับสารทึบรังสีทางหลอดเลือด โดยไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น¹ โดยการเพิ่มขึ้นของระดับครีเอทีนินในซีรัม (serum creatinine; SCr) เป็นดัชนี

*Corresponding author พัชราภรณ์ สุดชาภา, หน่วยวิจัยการบริบาลทางเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรมปฏิบัติ คณะเภสัชศาสตร์ มหาวิทยาลัยนครสวรรค์ 65000 E-mail: psudchada@gmail.com

บ่งชี้ภาวะดังกล่าว แต่เนื่องจากการเปลี่ยนแปลง SCr ไม่ได้สะท้อนการลดลงของอัตราการกรองที่โกลเมอรูลาร์ (glomerular filtration rate; GFR) หรือการถูกทำลายของไตอย่างแท้จริง ชีวตัวชี้ (biomarker) อื่นๆ ที่อาจมีประสิทธิภาพเหนือกว่า SCr เช่น cystatin C และ neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) เป็นต้น จึงเป็นที่สนใจศึกษาในปัจจุบัน²

พยาธิสรีรวิทยา

แม้ปัจจุบันจะไม่สามารถอธิบายกลไกการเกิดภาวะ CI-AKI ได้อย่างชัดเจน แต่เชื่อว่าภาวะ CI-AKI เกิดจากหลายปัจจัยร่วมกัน โดยมีสาเหตุหลักมาจากการไหลเวียนโลหิตที่ลดลง ความต้องการออกซิเจนของไตที่มากขึ้น^{2,4} และความเป็นพิษโดยตรงต่อเซลล์เยื่อบุท่อไต (tubular epithelial cells)^{3,5} โดยมี reactive oxygen species เป็นตัวกลางสำคัญ⁶ การไหลเวียนโลหิตที่โตจะเพิ่มขึ้นชั่วคราวหลังจากได้รับสารทึบรังสี แต่หลังจากนั้นการไหลเวียนโลหิตจะลดลงเป็นระยะเวลานาน เนื่องจากสารทึบรังสีกระตุ้นให้มีการปลดปล่อย vasoactive compounds เช่น endothelin และการขัดขวาง vasodilatory compounds เช่น nitric oxide และ prostaglandins นอกจากนี้สารทึบรังสียังมีผลเพิ่มกระบวนการ active transport ของเซลล์ ส่งผลให้เซลล์เนื้อไตส่วนเมดัลลา (renal medulla) เกิดการบาดเจ็บจากการขาดออกซิเจน (hypoxic injury) มีการสร้าง reactive oxygen species เพิ่มขึ้นและ GFR ลดลงในที่สุด^{3, 5, 6}

อาการและอาการแสดง

โดยส่วนใหญ่ผู้ป่วยมักไม่แสดงอาการ แต่มีการเพิ่มระดับของ SCr ภายใน 24-48 ชั่วโมงหลังจากได้รับสารทึบรังสี³ โดยระดับ SCr จะเพิ่มขึ้นสูงสุดภายในระยะเวลา 3-5 วัน^{1, 3} แต่ในรายที่มีอาการรุนแรง SCr อาจเพิ่มขึ้นอย่างต่อเนื่องเป็นระยะเวลา 5-10 วัน³ SCr มักกลับเข้าสู่หรือใกล้เคียงกับค่าพื้นฐานของผู้ป่วยภายใน 7-14 วัน^{3, 7} ผู้ป่วยที่มีอาการรุนแรงหรือมีประวัติโรคไตเรื้อรังอาจพบว่ามีอาการปัสสาวะน้อย (oliguria) ร่วมด้วย^{3, 4}

การวินิจฉัย

โดยทั่วไปการวินิจฉัย CI-AKI (ตารางที่ 1) จะพิจารณาจากการเพิ่มระดับของ SCr อย่างน้อย 0.5 มก./ดล. หรืออย่างน้อยร้อยละ 25 จากค่าพื้นฐานของผู้ป่วยภายในระยะเวลา 48-72 ชั่วโมง ภายหลังจากได้รับสารทึบรังสี โดยไม่สามารถอธิบายได้จากสาเหตุอื่น^{2, 4} the Kidney Disease Improvement Global การศึกษาถึงปัจจัยเสี่ยงของการเกิด CI-AKI โดยส่วนใหญ่ทำในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสวนหัวใจ ส่วนกลุ่มผู้ป่วยที่ได้ รับสารทึบรังสีทางหลอดเลือดดำในกรณีอื่น เช่น การตรวจวินิจฉัยด้วยเครื่องเอกเรย์คอมพิวเตอร์ (computed tomography) เป็นต้น มีข้อมูลค่อนข้างจำกัด² ปัจจัยเสี่ยงต่อการเกิด CI-AKI ได้แก่

ตารางที่ 1 แนวทางการวินิจฉัย CI-AKI โดย the Kidney Disease Improvement Global Outcomes^{1, 8}

- | |
|---|
| 1. SCr เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.3 มก./ดล. ภายในระยะเวลา 48 ชั่วโมง และ/หรือ |
| 2. SCr เพิ่มขึ้นอย่างน้อย 1.5 เท่าจากค่าพื้นฐานของผู้ป่วย (baseline) ภายในระยะเวลา 7 วัน และ/หรือ |
| 3. ปริมาณปัสสาวะน้อยกว่าหรือเท่ากับ 0.5 มล./น้ำหนักตัว 1 กก./ชั่วโมง ติดต่อกันอย่างน้อย 6 ชั่วโมง |

1. ภาวะไตทำงานบกพร่อง/โรคไตเรื้อรัง อัตราการกรองที่โกลเมอรูลาร์ (GFR) น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ม.² หรือ SCr มากกว่าหรือเท่ากับ 1.3 มก./ดล. ในเพศชาย (หรือ 1.0 มก./ดล. ในเพศหญิง) ถือเป็นปัจจัยเสี่ยงที่มีความสำคัญมากที่สุดของการเกิด CI-AKI^{1-3, 5} ประมาณร้อยละ 60 ของผู้ป่วยที่เกิด CI-AKI เป็นผู้ป่วยที่มีภาวะไตทำงานบกพร่อง (renal insufficiency)³ และความรุนแรงของภาวะดังกล่าวสัมพันธ์กับการเกิด CI-AKI^{3, 4} โดยผู้ป่วยที่มีค่าการชำระครีเอตินีน (creatinine clearance) น้อยกว่า 47 มล./นาที มีความเสี่ยงต่อการเกิด CI-AKI และอาจต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด^{7, 15} นอกจากนี้ผู้ป่วยที่มีภาวะการทำงานของไตไม่คงที่ (unstable renal function) ควรถูกพิจารณาเป็นกลุ่มที่มีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI¹⁶

2. โรคเบาหวาน ผู้ป่วยเบาหวานที่มีการทำงานของไตปกติมีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI ไม่แตกต่างจากผู้ป่วยโดยทั่วไป^{3, 4} แต่หากผู้ป่วยเบาหวานมีการทำงานของไตบกพร่องร่วมด้วยจะมีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI สูงกว่าผู้ป่วยโดยทั่วไปที่มีการทำงานของไตปกติในระดับเดียวกัน ผู้ป่วยกลุ่มดังกล่าวมักมีอาการปัสสาวะน้อยหรือจำเป็นต้องได้รับการฟอกเลือด^{3, 17} ผู้ป่วยโรคเบาหวานที่มีไตทำงานบกพร่องจัดเป็นกลุ่มผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI สูงที่สุด^{7, 17}

3. ปริมาตรและการบริหารสารทึบรังสี CI-AKI มีความสัมพันธ์กับปริมาตรของสารทึบรังสี ผู้ป่วยที่ได้รับสารทึบรังสีในขนาดน้อยกว่า 100-140 มล. มีอัตราการเกิด CI-AKI ต่ำ ในขณะที่สารทึบรังสีขนาดมากกว่า 5 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. มีความสัมพันธ์กับการเกิด CI-AKI ที่ต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด⁷

Cigarroa และคณะ¹⁸ ได้เสนอสูตรการคำนวณปริมาณสูงสุดของสารทึบรังสีที่ไม่ก่อให้เกิด CI-AKI หรือ contrast material limit ดังนี้

$$\text{Contrast material limit (มล.)} = [5 \times \text{น้ำหนักตัว (กก.)}] * \text{SCr (มก./ดล.)}$$

*ขนาดสูงสุดไม่เกิน 300 มล.

ตารางที่ 2 ระดับความรุนแรงของภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันโดย the Kidney Disease Improvement Global Outcomes⁸

ระดับความรุนแรง	ระดับครีเอทีนินในซีรัม	ปริมาณปัสสาวะ
ระดับ 1	สูงกว่าค่าพื้นฐาน 1.5-1.9 เท่าหรือมีการเพิ่มขึ้นอย่างน้อย 0.3 มก./ดล.	น้อยกว่า 0.5 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. เป็นระยะเวลา 6-12 ชั่วโมง
ระดับ 2	สูงกว่าค่าพื้นฐาน 2.0-2.9 เท่า	น้อยกว่า 0.5 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. เป็นเวลานานกว่า 12 ชั่วโมง
ระดับ 3	สูงกว่าค่าพื้นฐานอย่างน้อย 3 เท่าขึ้นไปหรือเพิ่มขึ้นจนมีระดับตั้งแต่ 4.0 มก./ดล. หรือเริ่มการรักษาด้วยการบำบัดทดแทนไต	น้อยกว่า 0.3 มล./น้ำหนักตัว 1 กก. เป็นเวลานานกว่า 24 ชั่วโมง หรือมีภาวะไม่มีปัสสาวะ (anuria) อย่างน้อย 12 ชั่วโมง

จากการเก็บข้อมูลย้อนหลังอัตราการเกิด CI-AKI ในผู้ป่วยตรวจสวนหัวใจจำนวน 115 รายที่มี SCr เท่ากับหรือมากกว่า 1.8 มก./ดล. ที่ได้รับสารทึบรังสี diatrizoate ซึ่งเป็นสารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์สูง พบว่ากลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับสารทึบรังสีไม่เกิน contrast material limit มีอัตราการเกิด CI-AKI เพียงร้อยละ 2 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับสารทึบรังสีมากกว่าค่าที่คำนวณได้ที่มีอัตราการเกิด CI-AKI สูงถึงร้อยละ 21 อย่างมีนัยสำคัญ ($p < 0.001$)¹⁸ นอกจากปริมาตรของสารทึบรังสีแล้ว การบริหารสารทึบรังสีทางเส้นเลือดแดงมีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI สูงกว่าการบริหารทางเส้นเลือดดำ^{1, 7}

4. ออสโมลาลิตีของสารทึบรังสี^{2-4, 19}

สารทึบรังสีสามารถแบ่งตามค่าออสโมลาลิตี (osmolality) ได้เป็น 3 ชนิด ได้แก่

4.1 สารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์สูง สารทึบรังสีในกลุ่มนี้มีค่าออสโมลาลิตีประมาณ 1,400-2,000 มิลลิออสโมล/ลิตร ทั้งหมดมีการแตกตัวเป็นประจุในสารละลาย (ionic) เช่น diatrizoate และ iotalamic acid เป็นต้น

4.2 สารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์ต่ำ มีค่าออสโมลาลิตีอยู่ในช่วงระหว่าง 600 – 900 มิลลิออสโมล/ลิตร ส่วนใหญ่ไม่แตกตัวเป็นประจุในสารละลาย (nonionic) ยกเว้น ioxaglate ตัวอย่างของสารทึบรังสีในกลุ่มนี้ เช่น iohexol iopamidol และ iopromide เป็นต้น

4.3 สารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์เทียบเท่าพลาสมา มีค่าออสโมลาลิตีประมาณ 300 มิลลิออสโมล/ลิตร ทั้งหมดไม่แตกตัวเป็นประจุในสารละลาย เช่น iodixanol และ iotrolan เป็นต้น

สารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์ต่ำและชนิดออสโมลาร์เทียบเท่าพลาสมาเป็นสารทึบรังสีที่นิยมใช้ เนื่องจากมีความเสี่ยงต่อการเกิด CI-AKI ในผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่องน้อยกว่าสารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์สูง^{3, 20-22} โดยอัตราการเกิด CI-AKI ระหว่างสารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์เทียบเท่าพลาสมาและชนิดออสโมลาร์ต่ำไม่แตกต่างกัน^{1, 2, 22} ข้อมูลจาก

การวิเคราะห์ห่อภิมาณ (meta-analysis) โดย Reed และ คณะ²⁰ เปรียบเทียบ iodixanol กับสารทึบรังสีชนิดออสโมลาร์ต่ำทั้งหมดพบว่าไม่แตกต่างกัน แต่ iodixanol มีอัตราการเกิด CI-AKI น้อยกว่า ioxaglate หรือ iohexol อย่างมีนัยสำคัญ

5. อายุมากกว่า 70 ปี²

เนื่องจากผู้สูงอายุมักมีปัจจัยเสี่ยงของการเกิดภาวะไตบาดเจ็บเฉียบพลันจากสารทึบรังสี เช่น โรคไตเรื้อรัง และโรคเบาหวาน เป็นต้น²⁰

6. ภาวะที่มีการลดลงของปริมาตรของเลือดที่ไหลเวียนในร่างกาย

เช่น โรคหัวใจล้มเหลว (chronic heart failure) ที่มี New York Heart Association (NYHA) ระดับ 3-4, โรคตับแข็ง (cirrhosis) หรือภาวะขาดน้ำ เป็นต้น^{2, 16}

7. การได้รับยาที่มีพิษต่อไต

เช่น ยาในกลุ่ม aminoglycosides, amphotericin B, non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) หรือ ยาขับ ปัสสาวะในกลุ่ม loop diuretics ในขนาดสูง เป็นต้น สำหรับยา ในกลุ่ม angiotensin converting enzyme inhibitors (ACEIs) และ angiotensin - receptor blockers (ARBs) ยังคงเป็นข้อถกเถียง ปัจจุบัน KDIGO ยังไม่ได้แนะนำการหยุดยากลุ่มดังกล่าวก่อนการให้สารทึบรังสีเนื่องจากยังมีข้อมูลไม่เพียงพอ¹

8. การได้รับสารทึบรังสีซ้ำ

ควรหลีกเลี่ยงการได้รับสารทึบรังสีซ้ำโดยเฉพาะภายในระยะเวลา 72 ชั่วโมงในผู้ที่มีการทำงานของไตบกพร่อง^{1, 2} และหากเป็นไปได้ควรเว้นระยะ 2 สัปดาห์จากการได้รับสารทึบรังสีครั้งก่อน¹⁶ สำหรับผู้ที่มี SCr เพิ่มขึ้นควรรอจนกระทั่ง SCr กลับเข้าสู่หรือใกล้เคียงกับค่าพื้นฐานของผู้ป่วยก่อน¹ จากการศึกษาของ Trivedi และคณะ¹³ ในผู้ที่มีการทำงานของไตปกติจำนวน 28 ราย (อายุเฉลี่ย 60.6±6 ปี, SCr เฉลี่ย 0.86±0.15 มก./ดล.) ที่ได้รับสารทึบรังสีครั้งที่สอง โดยมีระยะเวลาห่างจากครั้งแรกเฉลี่ย 20±13 วัน พบว่า SCr ที่ตรวจ

วัดในวันที่สามหลังการได้รับสารทึบรังสีซ้ำเพิ่มสูงขึ้น อย่างมีนัยสำคัญ (SCr เฉลี่ย 0.93 ± 0.14 มก./ดล., $p=0.027$) และพบผู้ป่วย 4 ราย (ร้อยละ 14) เกิด CI-AKI ความรุนแรง/ภาวะแทรกซ้อน

ความรุนแรงของภาวะ CI-AKI ดังแสดงในตารางที่ 2 โดยส่วนใหญ่ CI-AKI มักไม่แสดงอาการและหายได้เอง¹⁵ แต่ทว่าเพิ่มอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลและอัตราการเจ็บป่วยและส่งผลให้ผู้ป่วยต้องนอนโรงพยาบาลนานขึ้น^{2,20,22} และเพิ่มค่าใช้จ่ายในการดูแลรักษา^{20, 22} ประมาณร้อยละ 1 ของผู้ป่วย CI-AKI ที่มีอาการรุนแรงต้องได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือด^{3, 4, 20} โดยร้อยละ 15-30 ต้องได้รับการฟอกเลือดในระยะยาว¹⁵ ผู้ป่วยที่ได้รับหัตถการการรักษารอคหลอดเลือดโคโรนารีผ่านสายสวน (Percutaneous Coronary Intervention; PCI) ที่เกิด CI-AKI มีอัตราการเสียชีวิตสูงกว่าผู้ที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าว³ อย่างไรก็ตามเนื่องจากผู้ป่วยที่เกิด CI-AKI มักมีโรคร่วมและภาวะแทรกซ้อนจากหัตถการมากกว่ากลุ่มที่ไม่เกิดภาวะดังกล่าวจึงไม่สามารถสรุปได้แน่ชัดว่า CI-AKI เป็นสาเหตุโดยตรงของการเสียชีวิตหรือไม่³

การป้องกัน

เนื่องจากยังไม่มีการรักษาที่มีประสิทธิภาพในปัจจุบัน การป้องกันการเกิด CI-AKI จึงเป็นวิธีการที่ดีที่สุด กลวิธีที่สำคัญในการป้องกัน CI-AKI ได้แก่ การค้นหาปัจจัยเสี่ยงและการให้การป้องกันที่เหมาะสม โดยทั่วไปผู้ที่มี GFR ตั้งแต่ 60 มล./นาที/1.73 ม² ขึ้นไป มีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI น้อยมากจึงอาจไม่จำเป็นต้องให้การป้องกัน⁷ การป้องกันการเกิด CI-AKI ในผู้ที่มีความเสี่ยงสามารถทำได้โดย

1. การจำกัดการได้รับสารทึบรังสี พิจารณาการใช้สารทึบรังสีในกรณีที่มีวิธีการอื่นไม่สามารถให้ข้อมูลได้อย่างเพียงพอเท่านั้น³ โดยใช้สารทึบรังสีชนิดไม่แตกตัวในปริมาณน้อยที่สุด^{3, 10} และหลีกเลี่ยงการได้รับสารทึบรังสีซ้ำภายใน 72 ชั่วโมง⁷

2. การให้สารน้ำ (hydration) การให้สารน้ำทางหลอดเลือดดำจัดเป็นวิธีการมาตรฐานในการป้องกัน CI-AKI³ ในผู้ป่วยทุกรายที่มีความเสี่ยง¹⁰ โดยอาจพิจารณาการให้ isotonic normal saline หรือ isotonic sodium bicarbonate ก่อนการให้สารทึบรังสี¹ อย่างไรก็ตามวิธีการบริหารสารน้ำมีความหลากหลายและยังไม่มีข้อสรุปที่ชัดเจนว่าวิธีใดดีที่สุด¹⁻³ the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association และ the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions แนะนำการบริหารสารน้ำในอัตรา 1-1.5 มล./น้ำหนักตัว 1 กก./ชั่วโมง เป็นระยะเวลา 3-12 ชั่วโมงก่อน และ 6-24 ชั่วโมงหลังได้รับสารทึบรังสี²³

3. การหลีกเลี่ยงการใช้ยาที่เพิ่มความเสี่ยงต่อการเกิดภาวะไตขาดเฉียบเฉียบพลัน เช่น NSAIDs, aminoglycosides และ furosemide ในขนาดสูงอย่างน้อย 24-48 ชั่วโมงก่อนได้รับสารทึบรังสี^{7, 10}

4. การใช้เอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน (N-acetylcysteine, NAC)

NAC อาจมีผลป้องกัน CI-AKI โดยลดการบาดเจ็บของเนื้อไตจากการขาดเลือด เนื่องจากมีฤทธิ์เป็นสารต้านอนุมูลอิสระ (antioxidant)^{3, 6} และขยายหลอดเลือด^{3, 5} แม้ว่าข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ NAC ยังคงมีความขัดแย้ง แต่เนื่องจากมีความปลอดภัย บริหารได้สะดวกและมีราคาไม่แพง NAC จึงถูกนำมาใช้อย่างกว้างขวาง^{1, 3, 24} ในการป้องกัน CI-AKI ในกลุ่มผู้ป่วยที่มีการทำงานของไตบกพร่อง^{6, 16} อย่างไรก็ตามการบริหาร NAC ในขนาดสูงโดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำ อาจมีผลต่อกล้ามเนื้อหัวใจ²⁵ การแข็งตัวของเลือด^{1, 26} ทำให้เกิดความดันโลหิตต่ำและหลอดลมหดเกร็ง (bronchospasm) ได้⁶

การศึกษาถึงประสิทธิภาพและความปลอดภัยของ NAC ในการป้องกัน CI-AKI

Tepei และคณะ⁵ เป็นกลุ่มแรกที่รายงานถึงประสิทธิภาพของ NAC ในการป้องกัน CI-AKI จากการศึกษาแบบสุ่มเปรียบเทียบ NAC กับยาหลอกในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (chronic kidney disease; CKD) จำนวน 83 ราย (อายุเฉลี่ย 65.5 ปี SCr เฉลี่ย 2.4 ± 1.3 มก./ดล. เบาหวานร้อยละ 32.5) ที่ได้รับการตรวจด้วยเครื่องเอกซเรย์คอมพิวเตอร์ โดยใช้สารทึบรังสีชนิดไอโอดีนต่ำปริมาตร 75 มล. กลุ่มที่ได้รับ NAC ในขนาด 600 มก. รับประทานวันละ 2 ครั้ง 1 วัน ก่อนหน้าและในวันที่ได้รับสารทึบรังสี (รวม 4 ครั้ง) มีอัตราการเกิด CI-AKI ร้อยละ 2 ส่วนกลุ่มที่ได้รับยาหลอกมีอัตราการเกิด CI-AKI สูงถึงร้อยละ 21 ($p=0.01$)

Baker และคณะ⁹ ศึกษาประสิทธิภาพของ NAC บริหารโดยวิธีการหยดเข้าหลอดเลือดดำในขนาด 150 มก./น้ำหนักตัว 1 กก. บริหารเป็นระยะเวลา 30 นาทีก่อนได้รับสารทึบรังสี และขนาด 50 มก./น้ำหนักตัว 1 กก. บริหารเป็นระยะเวลา 4 ชั่วโมงภายหลังได้รับสารทึบรังสีในกลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสวนหัวใจ จำนวน 80 ราย (อายุเฉลี่ย 69.1 ปี SCr เฉลี่ย 1.80 ± 0.51 มก./ดล. เบาหวานร้อยละ 42.5) โดยใช้สารทึบรังสีชนิดไอโอดีนต่ำปริมาตรโดยเฉลี่ย 230 มล. พบว่ากลุ่มที่ได้รับ NAC มีอัตราการเกิด CI-AKI ร้อยละ 4.9 น้อยกว่ากลุ่มที่ได้รับ isotonic saline (ขนาด 1 มล./น้ำหนักตัว 1 กก./ชั่วโมง) บริหารทางหลอดเลือดดำ 12 ชั่วโมงก่อนและหลังได้รับสารทึบรังสี

ซึ่งเกิด CI-AKI ร้อยละ 20.5 อย่างมีนัยสำคัญ ($p=0.045$) อาการไม่พึงประสงค์ของ NAC ที่พบได้แก่ หน้าแดง (flushing) คัน (itching) และผื่น

การศึกษาของ Marenzi และคณะ²⁷ ในผู้ป่วยกล้ามเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลัน ชนิด ST-segment elevation ที่ได้รับการรักษาด้วยการตรวจสวนหัวใจโดยใช้สารทึบรังสีชนิดไอโอดีน (iohexol ปริมาตรเฉลี่ย 263 มล.) จำนวน 354 ราย (อายุเฉลี่ย 62 ปี SCr เฉลี่ย 1.03 มก./ดล. เบาหวานร้อยละ 15) ถูกแบ่งออกเป็นสามกลุ่มโดยการสุ่ม โดยกลุ่มที่ได้รับ NAC ในขนาดมาตรฐานได้รับ NAC ในขนาด 600 มก. โดยการฉีดเข้าหลอดเลือดดำก่อนการตรวจสวนหัวใจตามด้วยขนาด 600 การรับประทานวันละ 2 ครั้งเป็นระยะเวลา 48 ชั่วโมง กลุ่มผู้ป่วยที่ได้รับ NAC ในขนาดสูงได้รับ NAC ในขนาดเป็นสองเท่าของกลุ่มที่ได้รับ NAC ในขนาดมาตรฐาน และกลุ่มควบคุมที่ได้รับยาหลอก อัตราการเกิด CI-AKI ในกลุ่มที่ได้รับยาหลอก กลุ่มที่ได้รับ NAC ในขนาดมาตรฐานและ NAC ในขนาดสูงเท่ากับร้อยละ 33, 15 และ 8 ตามลำดับ ($p<0.001$) อัตราส่วนของโอกาส (odds ratio) การเสียชีวิตในโรงพยาบาลในกลุ่มควบคุมเปรียบเทียบกับกลุ่มที่ได้รับ NAC ในขนาดมาตรฐานและในขนาดสูงเท่ากับ 1.85 (95% CI 0.54-6.37; $p=0.32$) และ 5.43 (95% CI 1.24-23.81; $p=0.03$) ตามลำดับ

การศึกษาของ Webb และคณะ²⁸ เป็นการศึกษาแบบสุ่มที่มีการปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบ NAC ขนาด 500 มก. บริหารทางหลอดเลือดดำ 1 ชั่วโมงก่อนได้รับการตรวจสวนหัวใจกับยาหลอก โดยใช้สารทึบรังสีชนิดไอโอดีน (ปริมาตรเฉลี่ย 136 มล.) ในผู้ป่วยจำนวน 487 ราย (อายุเฉลี่ย 70.4 ปี ค่ากลาง SCr 3.2 มก./ดล. เบาหวานร้อยละ 35) พบว่าการลดลงของค่าการชำระครีเอตินีนหรือการเพิ่มขึ้นของ SCr ภายในระยะเวลา 8 วันของทั้งสองกลุ่มไม่แตกต่างกัน

การศึกษาเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ NAC โดยส่วนใหญ่มีข้อจำกัดด้านอำนาจทางสถิติ (statistical power) และคุณภาพ การบริหาร NAC ร่วมกับการให้สารน้ำ (isotonic saline หรือ isotonic bicarbonate) และมุ่งวัดผลที่ CI-AKI มากกว่าผลลัพธ์ที่สำคัญอย่างอื่น ทำให้ข้อสรุปเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ NAC มีความไม่ชัดเจน และไม่สามารถสรุปได้ว่า NAC มีผลลดอัตราการเสียชีวิตหรือการฟอกเลือดจาก CI-AKI หรือไม่^{16, 29} มีเพียงการศึกษาของ Marenzi และคณะ²⁷ ที่พบว่า NAC มีผลลดอัตราการเสียชีวิตในโรงพยาบาลและการศึกษาของ Kay และคณะ³⁰ ที่พบว่า NAC มีผลลดระยะเวลาการนอนโรงพยาบาลเฉลี่ย 0.5 วัน ในขณะที่การศึกษาของ Miner และคณะ³¹ พบว่าแม้ NAC ลดอัตราการเกิด CI-AKI ได้ แต่ไม่มีผลลดอัตราการเสียชีวิต อัตราการเกิดกล้ามเนื้อ

เนื้อหัวใจขาดเลือด อัตราการเข้ารับการรักษาตัวด้วยโรคหัวใจหรือการฟอกเลือดภายหลังติดตามผู้ป่วยเป็นระยะเวลา 9.5 เดือน

มีผู้ตั้งข้อสงสัยเกี่ยวกับ NAC อาจมีผลต่อการขับออกของครีเอตินีนทางท่อไต³² หรืออาจมีผลต่อการตรวจวัดระดับ SCr^{33, 34} โดยไม่มีผลต่อการทำงานของไต โดยการศึกษาของ Hoffman และคณะ³⁵ ที่ให้อาสาสมัครสุขภาพดีรับประทาน NAC 600 มก. ทุก 12 ชั่วโมง เป็นจำนวน 4 ครั้ง แล้วตรวจวัด SCr ที่ 4 ชั่วโมง พบว่า SCr มีค่าลดลงจากค่าพื้นฐานของอาสาสมัครอย่างมีนัยสำคัญ (จาก 0.85 ± 0.14 มก./ดล. เป็น 0.82 ± 0.13 มก./ดล.) โดยที่ระดับ cystatin C ไม่มีการเปลี่ยนแปลง อย่างไรก็ตาม SCr และ cystatin C ที่ 48 ชั่วโมง ไม่แตกต่างจากค่าพื้นฐาน แต่ Rehman และคณะ³⁶ ศึกษาผลของ NAC ขนาด 1,200 มก. รับประทานทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้ง ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรัง (SCr 2.05 มก./ดล.) ไม่พบการเปลี่ยนแปลงอย่างมีนัยสำคัญของ SCr และ cystatin C ที่ 4 และ 48 ชั่วโมง เช่นเดียวกับการศึกษาของ Moist และคณะ³⁷ ในผู้ป่วยโรคไตเรื้อรังระยะที่ 3 (SCr 2.14 มก./ดล.) พบว่าการให้ NAC ในขนาด 1,200 มก. รับประทานทุก 12 ชั่วโมง เป็นจำนวน 4 ครั้ง พบว่า SCr และ cystatin C ลดลงไม่แตกต่างจาก normal saline ที่ 4, 24 และ 48 ชั่วโมงหลังจากได้รับยานอกจากนี้ยังไม่พบว่า NAC มีผลเพิ่มครีเอตินีนในปัสสาวะตลอด 24 ชั่วโมง (24-h urine creatinine) ที่ 48 ชั่วโมง เมื่อเปรียบเทียบกับ normal saline อาจเป็นไปได้ว่า การทดลองของ Hoffman และคณะ อาจมีปัจจัยกวนมาจากอาหารหรือกิจกรรม³

อคติจากการตีพิมพ์ (publication bias) และความแตกต่างของปัจจัยต่างๆ ที่มีผลต่ออุบัติการณ์การเกิด CI-AKI ที่มีในรายงานการศึกษาต่างๆ เช่น คุณลักษณะของผู้เข้าร่วมการศึกษา การตรวจทางรังสี ชนิดและปริมาตรของสารทึบรังสี ชนิดและการบริหารสารน้ำ ขนาดและการบริหาร NAC รวมทั้งนิยามของ CI-AKI ล้วนส่งผลให้ข้อมูลเกี่ยวกับประสิทธิภาพของ NAC มีความขัดแย้ง⁶ จำนวนของการศึกษาที่พบว่า NAC ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน CI-AKI มีสัดส่วนเป็นสองเท่าของการศึกษาที่พบว่า NAC มีประสิทธิภาพ³⁴ โดยการศึกษาที่พบประโยชน์ของ NAC มักเป็นการศึกษานขนาดเล็กและพบว่า NAC มีประสิทธิภาพสูงมาก^{23, 34} ส่วนการวิเคราะห์หือภิมานพบความแปรปรวนระหว่างการการศึกษา (heterogeneity) ที่ไม่สามารถอธิบายได้¹⁵ การวิเคราะห์หือภิมานโดย Kelly และคณะ³⁸ ที่รวบรวมข้อมูลจาก 30 การศึกษาที่มีการสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการได้รับกับไม่ได้รับ NAC (N=3,439 ราย) พบว่า NAC มีผลในการป้องกัน CI-AKI (Relative Risk=0.62, 95% CI 0.44-0.88) และมี

ความแปรปรวนระหว่างการศึกษาร้อยละ 55 แต่เมื่อพิจารณาเฉพาะการศึกษาที่มีคุณภาพสูงหรือมีความแปรปรวนระหว่างการศึกษาดำเนินการพบว่ามีประสิทธิภาพในการป้องกัน CI-AKI^{23, 29} การวิเคราะห์อภิมานโดย Gonzales และคณะ³⁹ ที่เป็นการรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาที่มีการสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการได้รับกับไม่ได้รับ NAC จำนวน 26 การศึกษา (N=3,268 ราย) พบว่า NAC ไม่มีผลในการป้องกัน CI-AKI (Relative Risk=0.9; 95% CI 0.72-1.12) และความแปรปรวนระหว่างการศึกษาร้อยละ 8.3 นอกจากนี้การวิเคราะห์อภิมานโดย Trivedi และคณะ⁴⁰ ที่รวบรวมข้อมูลจากการศึกษาที่มีการสุ่มเปรียบเทียบระหว่างการได้รับกับไม่ได้รับ NAC จำนวน 15 การศึกษา (N=1,677 ราย) พบว่าการให้ NAC ในขนาดสูง (มากกว่า 1,200 มก. หรือมากกว่า 600 มก. ก่อนได้รับสารทึบรังสี) มีผลในการป้องกัน CI-AKI (Odds Ratio 0.46; 95% CI 0.33-0.63) และความแปรปรวนระหว่างการศึกษากลับเป็นร้อยละ 34

การศึกษาของ ACT investigators เป็นการศึกษาประสิทธิภาพของ NAC ในการป้องกัน CI-AKI ที่มีขนาดใหญ่ที่สุดในปัจจุบัน²⁹ โดยเป็นการศึกษาแบบสุ่มมีการปกปิดสองด้าน เปรียบเทียบ NAC ในขนาด 1,200 มก. รับประทานทุก 12 ชั่วโมง จำนวน 4 ครั้งกับยาหลอกในผู้ป่วย diagnostic intravascular angiography หรือ percutaneous intervention ที่ไม่ใช่ผู้ป่วยกล่อมเนื้อหัวใจขาดเลือดเฉียบพลันที่มี ST-segment

elevation จำนวน 2,308 ราย (ร้อยละ 67.2 ได้รับการตรวจวินิจฉัยเส้นเลือดหัวใจ) ที่มีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI (อายุเฉลี่ย 68 ปี SCr เฉลี่ย 1.2 มก./ดล. เบาหวาน ร้อยละ 60.4) โดยร้อยละ 75 ได้รับสารทึบรังสีชนิดไอโอดีนต่ำ ค่ากลาง (median) ของปริมาณของสารทึบรังสีที่ใช้ในการศึกษาคือ 100 มล. อัตราการเกิด CI-AKI ในกลุ่มที่ได้รับ NAC และยาหลอกไม่แตกต่างกัน โดยแต่ละกลุ่มเกิดขึ้นร้อยละ 12.7 (relative risk 1.00, 95% CI 0.81-1.25; p=0.97) เช่นเดียวกับอัตราการเสียชีวิตหรือการได้รับการรักษาด้วยการฟอกเลือดที่ 30 วัน ที่เกิดขึ้นร้อยละ 2.2 และ 2.3 ตามลำดับ ในกลุ่มที่ได้รับ NAC และยาหลอก (hazard ratio 0.97; 95% CI 0.56-1.69; p=0.92) ผู้วิจัยสรุปว่า NAC ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน CI-AKI นอกจากนี้กลุ่มผู้วิจัยยังได้ทำการวิเคราะห์อภิมานโดยรวบรวมข้อมูลจากการศึกษาแบบสุ่มที่มีการควบคุมเปรียบเทียบประสิทธิภาพในการป้องกัน CI-AKI ระหว่างการได้รับกับไม่ได้รับ NAC ในผู้ป่วยตรวจวินิจฉัยหลอดเลือดแดง (cardiac or peripheral angiography) จำนวน 11 การศึกษาที่มี allocation concealment (N=1,581 ราย) พบว่า NAC มีประสิทธิภาพไม่แตกต่างจากยาหลอก (Relative Risk 1.01; 95% CI 0.75-1.37) โดยพบความแปรปรวนระหว่างการศึกษาร้อยละ 0 การศึกษาของ ACT investigators ส่งผลให้คำแนะนำเกี่ยวกับการใช้ NAC ในการป้องกัน CI-AKI มีการเปลี่ยนแปลงในหลายสถาบัน (ตารางที่ 3)

ตารางที่ 3 คำแนะนำเกี่ยวกับ NAC ในการป้องกัน CI-AKI

สถาบัน	คำแนะนำ
The Kidney Disease Improvement Global Guidelines (KDIGO) ¹	แนะนำการบริหาร NAC โดยการรับประทาน ในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงในการเกิด CI-AKI
The Canadian Association of Radiologist ⁷	อาจพิจารณาในผู้ป่วยที่มีความเสี่ยงของ CI-AKI ปานกลาง-สูง
The American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions ²³	ไม่แนะนำ เนื่องจากมีหลักฐานเพียงพอที่จะสรุปได้ว่า NAC ไม่มีประสิทธิภาพในการป้องกัน CI-AKI ในผู้ป่วยที่ได้รับการตรวจสวนหัวใจ
the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) ¹²	อาจพิจารณา NAC 600-1,200 มก. 24 ชั่วโมงก่อนและหลังได้รับสารทึบรังสี
The Contrast Media Safety Committee of European Society of Urogenital Radiology (ESUR) ¹⁶	ไม่แนะนำ เนื่องจากยังไม่มีหลักฐานยืนยันประสิทธิภาพที่ชัดเจน
สมาคมโรคไตแห่งประเทศไทย ⁴¹	สำหรับผู้ป่วยที่มี SCr มากกว่า 1.5 มก./ดล. หรือ GFR น้อยกว่า 60 มล./นาที/1.73 ม. ² แนะนำการบริหาร NAC 600 มก. รับประทานทุก 12 ชั่วโมง ก่อนและหลังได้รับสารทึบรังสี

สรุป

เนื่องจากประสิทธิภาพของเอ็น-อะเซทิลซิสเทอีน ยังไม่ได้รับการยืนยันชัดเจนในปัจจุบัน ผู้ป่วยที่มีความเสี่ยง ในการเกิด CI-AKI ควรพิจารณาถึงความจำเป็นของหัตถการ ที่ต้องใช้สารทึบรังสี การใช้สารทึบรังสีให้น้อยที่สุดและการให้ สารน้ำที่เพียงพอ สำหรับการให้ NAC อาจไม่จำเป็นต้องให้ ในผู้ป่วยทุกราย โดยเฉพาะหากส่งผลให้การตรวจวินิจฉัย มีความล่าช้า

เอกสารอ้างอิง

1. Beckebaum S, Cicinnati VR, Radtke A, Kabar I. Calcineurin inhibitors in liver transplantation - still champions or threatened by serious competitors? *Liver Int* 2013;33:656-652. Olliff J, Riley P. Radiological contrast agents and radiopharmaceuticals. In: Aronson JK, editor. *Side Effects of Drugs Annual*: Elsevier; 2012;749-60.
3. Rudnick MR, Kesselheim A, Goldfarb S. Contrast-induced nephropathy: how it develops, how to prevent it. *Cleve Clin J Med* 2006;73:75-80.
4. Pattanachaiwit N. Contrast-induced nephropathy. *R.T.A.F. Medical Gazette* 2011;57:41-52.
5. 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;343:180-4.
6. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, Idee JM, Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45:188-95.
7. Suszynski TM, Gillingham KJ, Rizzari MD, Dunn TB, Payne WD, Chinnakotla S, et al. Prospective Randomized Trial of Maintenance Immunosuppression With Rapid Discontinuation of Prednisone in Adult Kidney Transplantation. *Am J Transplant* 2013;13:961-70.
8. Kaabak MM, Babenko NN, Samsonov DV, Sandrikov VA, Maschan AA, Zokoev AK. Alemtuzumab induction in pediatric kidney transplantation. *Pediatr Transplant* 2013;17:168-78.
9. Baker CSR, Wragg A, Kumar S, De Palma R, Baker LRI, Knight CJ. A rapid protocol for the prevention of contrast-induced renal dysfunction: the RAPPID study. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2114-8.
10. Chaopathomkul B, Ruxrungtham K, Leelanukrom R, Avihingsanon Y, Khovichunkit W, Sunthornyothin S, et al. Clinical practice guideline for contrast media administration in diagnostic imaging. *Chula Med J* 2010;54:375-90.
11. Ribichini F, Graziani M, Gambaro G, Pasoli P, Pighi M, Pesarini G, et al. Early creatinine shifts predict contrast-induced nephropathy and persistent renal damage after angiography. *Am J Med* 2010;123:755-63.
12. Wijns W, Kolh P, Danchin N, Di Mario C, Falk V, Folliguet T, et al. Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J* 2010;31:2501-55.
13. Trivedi H, Foley WD. Contrast-induced nephropathy after a second contrast exposure. *Ren Fail* 2010;32:796-801.
14. Nash K, Hafeez A, Hou S. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am J Kidney Dis* 2002;39:930-6.
15. Barrett BJ, Shamseddin MK. Approaches to Contrast-induced Nephropathy. *US Nephrology* 2009;4:36-40.
16. Stacul F, van der Molen AJ, Reimer P, Webb JA, Thomsen HS, Morcos SK, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011;21:2527-41.
17. Toprak O. Risk markers for contrast-induced nephropathy. *Am J Med Sci* 2007;334:283-90.
18. Cigarroa RG, Lange RA, Williams RH, Hillis D. Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *Am J Med* 1989;86:649-52.
19. Neuaithong K. Prevention guidelines for reducing adverse reaction from intravenous administration of iodinated contrast medium (ICM). *Srinagarind Med J* 2009;24:91-101.
20. Reed M, Meier P, Tamhane UU, Welch KB, Moscucci M, Gurm HS. The Relative Renal Safety of Iodixanol Compared With Low-Osmolar Contrast Media: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *JACC Cardiovasc Interv* 2009;2:645-54.
21. Bui KL, Horner JD, Herts BR, Einstein DM. Intravenous iodinated contrast agents: risks and problematic situations. *Cleve Clin J Med* 2007;74:361-4.
22. Keaney JJ, Hannon CM, Murray PT. Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe? *Nephrol Dial Transplant* 2013;28:1376-83
23. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI Guideline for Percutaneous Coronary Intervention: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions. *Circulation* 2011;124:e574-651.
24. Anderson SM, Park ZH, Patel RV. Intravenous N-acetylcysteine in the prevention of contrast media-induced nephropathy. *Ann Pharmacother* 2011;45:101-7.
25. Peake SL, Moran JL, Leppard PI. N-acetyl-L-cysteine depresses cardiac performance in patients with septic shock. *Crit Care Med* 1996;24:1302-10.

26. Niemi TT, Munsterhjelm E, Poyhia R, Hynninen MS, Salmenpera MT. The effect of N-acetylcysteine on blood coagulation and platelet function in patients undergoing open repair of abdominal aortic aneurysm. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2006;17:29-34.
27. Marenzi G, Assanelli E, Marana I, Lauri G, Campodonico J, Grazi M, et al. N-acetylcysteine and contrast-induced nephropathy in primary angioplasty. *N Engl J Med* 2006;354:2773-82.
28. Webb JG, Pate GE, Humphries KH, Buller CE, Shalansky S, Al Shamari A, et al. A randomized controlled trial of intravenous N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization: lack of effect. *Am Heart J* 2004;148:422-9.
29. Ponce DM, Sauter C, Devlin S, Lubin M, Gonzales AM, Kernan NA, et al. A Novel Reduced-Intensity Conditioning Regimen Induces a High Incidence of Sustained Donor-Derived Neutrophil and Platelet Engraftment after Double-Unit Cord Blood Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2013;19:799-803. .
30. Kay J, Chow WH, Chan TM, Lo SK, Kwok OH, Yip A, et al. Acetylcysteine for prevention of acute deterioration of renal function following elective coronary angiography and intervention: a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;289:553-8.
31. Miner SE, Dzavik V, Nguyen-Ho P, Richardson R, Mitchell J, Atchison D, et al. N-acetylcysteine reduces contrast-associated nephropathy but not clinical events during long-term follow-up. *Am Heart J* 2004;148:690-5.
32. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract* 2012;120:179-84.
33. van den Hoogen MW, Kho MM, Abrahams AC, van Zuilen AD, Sanders JS, van Dijk M, et al. Effect of a Single Intraoperative High-Dose ATG-Fresenius on Delayed Graft Function in Donation After Cardiac-Death Donor Renal Allograft Recipients: A Randomized Study. *Exp Clin Transplant* 2013;11:134-41. .
34. Fishbane S. N-acetylcysteine in the prevention of contrast induced nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:281-7.
35. Takahara S, Takahashi K, Akiyama T, Uchida K, Tanabe K, Amada N, et al. Randomized comparative trial of mizoribine versus mycophenolate mofetil in combination with tacrolimus for living donor renal transplantation. *Clin Exp Nephrol* 2013;17:899-904. .
36. Noce A, Iaria G, Durante O, Sforza D, Canale MP, Di Villahermosa SM, et al. Bilateral native kidney neoplasia detected by ultrasound in functioning renal allograft recipient. *Arch Ital Urol Androl* 2012 ;84:253-5.
37. Guethoff S, Meiser BM, Groetzner J, Eifert S, Grinninger C, Ueberfuhr P, et al. Ten-year results of a randomized trial comparing tacrolimus versus cyclosporine a in combination with mycophenolate mofetil after heart transplantation. *Transplantation* 2013; 95:629-34.
38. Kelly AM, Dwamena B, Cronin P, Bernstein SJ, Carlos RC. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy. *Ann Intern Med* 2008;148:284-94.
39. Gonzales DA, Norsworthy KJ, Kern SJ, Banks S, Sieving PC, Star RA, et al. A meta-analysis of N-acetylcysteine in contrast-induced nephrotoxicity: unsupervised clustering to resolve heterogeneity. *BMC Med* 2007;5:32.
40. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009;122:035.
41. Narayanan M, Pankewycz O, El-Ghoroury M, Shihab F, Wiland A, McCague K, et al. Outcomes in african american kidney transplant patients receiving tacrolimus and mycophenolic Acid immunosuppression. *Transplantation* 2013;95:566-72.

