

三總藥訊

(TSGH Pharmacy Newsletter)

(76) 國報字第 一號

三軍總醫院臨床藥學部藥物諮詢室主編
藥事委員會 出版

中華民國 75 年 12 月創刊

中華民國 91 年 04 月

楊瑛碧藥師

預防顯影劑引起的腎臟毒性---Acetylcysteine

三總目前之顯影劑品項：	
Ionic contrast media	Non-ionic contrast media
Diatrizoate (Angiografin [®] 65% 100cc)	Iopromide (Ultravist 300 [®] 100ml)
Diatrizoate (Gastrografen [®] 100cc)	
Diatrizoate (Urografen [®] 60% 20cc)	
Diatrizoate (Urografen [®] 76% 20cc)	
Iothalamate (Conray [®] 60% 100cc)	
Iothalamate (Conray [®] 30% 300cc)	
Iotrolan (Isovist [®] 20cc)	
Ethiodized oil (Lipiodol oil [®])	
Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist [®] 20cc)	

ps：以上顯影劑存放於放射科

前言：

放射線照影之顯影劑(radiographic contrast media) 引起的腎臟毒性， 會使SrCr上升 0.5mg/dl 或增加50%以上， 其發生率約為2-7%， 有報告指出在糖尿病與慢性腎衰竭之病患， 當使用radiographic contrast media之後引起急性腎衰竭的比率高達50-60%。

造成此症狀之危險因子包括

- 1.原為腎功能異常者， 特別是糖尿病併發腎病變者。
- 2.降低有效動脈容積(effective arterial volume)者， 併用可能干擾腎血流之藥物， 例如ACEI， 使用高劑量的顯影劑。

症狀：

包括腎髓質壞死， 近端腎小管空泡形成(vacuolation)或壞死以及腎結石等症狀。 最常見的症狀為急性寡尿性腎衰竭， 約在投藥後 24 小時內發生， 持續 2-5 天， 一般 SrCr 約於投藥後

3-4天達到最高點，於10-14天會恢復。由於腎功能的降低，可能造成住院天數的延長，醫療花費的增加，甚至死亡率也增加。

.. 病理生理學：

在動物實驗中給與顯影劑，其急性腎衰竭並不常發生，真正造成腎衰竭之原因並不清楚，學者推測可能是因為腎臟髓質循環非常敏感，易受到刺激而受傷，由於腎臟髓質的腎小管代謝偏高，而其環境又處於低氧狀態，這個平衡會藉由一些血管擴張劑與血管收縮劑之間的相互作用而維持，也受到 nitric oxide, prostaglandin 與髓質內的內皮系統之調節。當輸注顯影劑 contrast media 時，由於滲透壓的上升與黏稠度加重腎臟髓質的低氧情況，如果腎功能不全的病人可能沒有辦法耐受。

事實上，糖尿病的患者，且併發腎衰竭時，因其腎臟髓質的低氧與內皮細胞血管放鬆機制受損，當輸注 contrast media 時，確實最有可能引起急性腎衰竭。有證據顯示，當輸注顯影劑時，腎臟也可能產生許多**自由基 free radical**，曾有報告輸注 superoxide dismutase (SOD) 與 allopurinol 可以改善由顯影劑造成的組織灌注。

自由基 free radical是具有不成對電子的原子，分子或離子，也就是說帶有奇數電子的化學單元。**自由基**的種類很多，任何一種化學單元都有可能在不同的情況下變成**自由基**。人體有**二種**最常見的**自由基**：**一氧化氮自由基 (NO[•])**，與由代謝產生的**氧自由基 (O₂[•])**。氧自由基 (O₂[•])會衍生出其它含氧的**自由基**，如**氫氧自由基 (OH[•])**，**烷氧自由基 (RO[•])**，這些含氧的**自由基**統稱為**氧化自由基**，因為它們**具有強烈氧化作用**。**在體內主要功能是執行免疫工作**，有抵禦細菌及病毒的侵犯，但如果產生過多也會傷害到人體。

.. 如何預防：

預防或減緩顯影劑引起的腎毒性有時非常困難，

- 1.有報告提出如果在**給藥前與給藥後補充大量水份**，如 saline，可降低發生腎毒性的危險。
- 2.此外，其它預防方法，如**鈣離子阻斷劑**，**adenosine antagonists**，以及 **dopamine** 等，但目前並沒有確實之證據說明其效益。
- 3.另外，使用顯影劑的種類也會有影響，例如**高滲透壓比低滲透壓**，**離子性比非離子性顯影劑較易引起此不良反應**。因此**選擇低滲透壓且非離子性的顯影劑較不會引起腎毒性**。
- 4.值得鼓勵的，有報告指出：使用一個簡單的藥品--- **acetylcysteine**，可以預防高危險病人使用顯影劑時引起的急性腎衰竭。

.. 作用機轉：

Acetylcysteine是**含硫抗氧化劑**，其結構式為在 cysteine 的 N 位置上有 acetyl 取代基。一般**臨床上**常作為

1. 支氣管分泌物黏稠度增加之肺部疾病的輔助治療：

痰液內含有許多 glycoproteins，而此 glycoproteins 彼此以雙硫鍵結合而使其黏稠度增加，**Acetylcysteine**則是打斷這些雙硫鍵而降低痰液的黏稠度，以利痰液的排出。

2. 急性 acetaminophen 中毒之解毒劑：

acetaminophen 經由肝臟代謝成具有毒性的代謝物 N-acetylimidoquinone，此代謝物再與 glutathione 結合由尿液排出。**高劑量 acetaminophen**會使 glutathione 排空而減少代謝物之去活化，因而**造成肝臟損傷**。

Acetylcysteine可以維持肝臟內 glutathione 的濃度且可以直接與此有毒的代謝物結合，以

增加排除而減少肝臟的毒性。

3. Acetylcysteine 有明顯的細胞保護作用：

因為具有清除氧自由基(oxygen free radicals)，而具有抗氧化的作用，可降低細胞的損害。當敗血症、外傷、燙傷、胰臟炎、肝衰竭等引起之細胞損傷，會釋出大量的自由基，而使得體內內生性抗氧化劑(如 glutathione)排空。

最近有報告：臨床上成功的將本藥使用於心臟、腎臟、肺臟、肝臟因缺血後組織再灌注(ischemia-reperfusion)的症狀。引起這些症狀的原因，主要是一些自由基(free radicals)的形成所致。

據研究 Acetylcysteine 可以清除所有自由基，如 hypochlorous acid, hydroxyl radical，與 hydrogen peroxide，另一方面也可增加細胞內 glutathione 的貯存。許多的臨床試驗證實用於呼吸窘迫症及敗血症的病人，確實改善病人的臨床症狀。

Acetylcysteine 也會增加 nitric oxide 的生理活性，因為會與 nitric oxide 結合成為 S-nitrosothiol(此為更穩定更強的血管擴張劑)，因為 Acetylcysteine 會與 superoxide radical 競爭 nitric oxide，可限制具有毒性的 peroxynitrite radical 產生。

同時 Acetylcysteine 也會增加 nitric oxide synthase 的形成而改善血流。最後，很重要的 Acetylcysteine 可當作一個抗氧化劑而可抑制細胞死亡。

氧化劑會活化 signal-transduction cascade 與分子反應(molecular response)，使得細胞死亡(apoptosis)。此氧化還原交替作用對細胞而言相當敏感，而此反應會被 Acetylcysteine 所抑制。

治療方法：

在慢性腎臟的病人，若要預防由顯影劑造成之急性腎衰竭---

口服 Acetylcysteine 每次 600mg，一天二次，連續服用二天(在給與顯影劑的前一天及當天服用)，並補充足夠的水份，同時可以選擇非離子性，低滲透壓的顯影劑。

對於此簡單的化合物，應可進一步研究以期望能有益於更多的病人，由於其價格便宜，給藥方便，且副作用低，確實是病患的一大福音。

現就本院目前之顯影劑一一介紹：

Diatrizoate (Angiografin[®] 65% 100cc, Gastrografen[®] 100cc, Urografen[®] 60% 76% 20cc) :

Dose---(adult) coronary arteriography: 4--10ml injected into a coronary artery, max.150ml; monitor electrocardiogram.

renal arteriography: 5--10ml injected into either or both renal arteries, max.60ml.

(pediatric) urography: 5ml, age < 6 months; 8ml, 6 months < age < 12 months;

10ml, 1yr. < age < 2yrs; etc.

ADR--- nephrotoxicity, urine discoloration, skin flushing, pallor, petechiae, urticaria, pruritus, rash, epidermal necrolysis, pain on injection.

DI--- Metformin (Glucophage[®]), **major** severity, cause lactic acidosis and acute renal failure.

Propranolol (Inderol[®]), **major** severity, cause anaphylactoid reaction.

Diltiazem (Hebesser[®], Diltelan[®]), moderate severity, cause hypotension.

Lactation : ? (unknown). 孕 : D

Ethiodized oil (Lipiodol[®]) :

Dose--- (adult) Hyterosalpingography: 5 milliliters;

Lymphography: 0.1--0.2 milliliters/minute injected slowly, if the injection is satisfactory, 6--8 milliliters are injected.

(pediatric) 1--6 milliliters.

ADR--- CV collapse, thrombophlebitis, abdominal pain, fever, headache, alveolar hemorrhage,

lipogranuloma, delayed wound healing, peritoneal extravasation.

DI--- Metformin (Glucophage[®]), **major** severity, cause lactic acidosis and acute renal failure.

Lactation : - (unsafe). 孕 : C

Gadopentetate Dimeglumine (Magnevist[®] 20cc) : indication--**MRI contrast medium.**

Dose--- (adult) 0.05 0.2m mol/kg, max.20cc.

(pediatric) greater than 2yr. 0.1m mol/kg.

ADR--- chest pain, thrombophlebitis, cardiac arrest, vomiting, abdominal pain, nausea, vomiting, headache, diarrhea, flatulence, anxiety, drowsiness, weakness, thirsty, dizziness, rash, pruritus or urticaria.

DI--- Metformin (Glucophage[®]), **major** severity, cause lactic acidosis and acute renal failure.

Lactation : - (unsafe). 孕 : C

Iopromide (Ultravist 300[®] 100cc) : **Non-ionic contrast medium**

Dose--- (adult) 3 10cc/inj, 為 370mg iodine/cc.

(pediatric) 0.5 3cc.

ADR--- nausea, vomiting, headache, altered taste, injection site pain.

DI--- Metformin (Glucophage[®]), **major** severity, cause lactic acidosis and acute renal failure.

Lactation : ? (unknow). 孕 : B

Iothalamate (Conray 60%[®] 100cc, 30%[®] 300cc) :

Dose--- 1 100 cc/inj.

ADR--- nausea, vomiting, vasodilation, aphasia, arthralgias, syncope, intestinal necrosis, nephropathy.

DI--- Metformin (Glucophage[®]), **major** severity, cause lactic acidosis and acute renal failure.

Lactation : ? (unknow). 孕 : B

Iotrolan (Isovist[®] 20cc) :

Dose--- Arthrography: 2—15cc/inj.

Cervical myelography: 8—12cc/inj.

Cholangiopancreatography: 10—30cc/inj.

ADR--- skin rash, erythema 4---7days, pain on injection.

DI--- metformin (Glucophage[®]), **major** severity, cause lactic acidosis and acute renal failure.

Lactation : - (unsafe). 孕 : D

♣美國食品藥物管理局 (FDA) 針對懷孕用藥將其危險等級分類如下: **Pregnancy risk category**

- **A : Safety** has been established using human studies.
- **B : Presumed safety** based on animal studies.
- **C : Uncertain safety-** animal studies show an adverse effect, no human studies.
- **D : Unsafe-**evidence of risk that may in certain clinical circumstance be justifiable.
- **X : Highly unsafe-** risk of use outweighs any possible benefit.

對於尚未確定分級的藥物, 以下列方式表示:

- **+** : Generally accepted as **safe**. • **?** : Safety unknown or controversial.
- **-** : Generally regarded as unsafe.

資料來源取自:

- 1) Drug-induced nephrotoxicity in handbook of clinical drug data.
- 2) Acetylcysteine and nephrotoxic effects of radiographic contrast agents.
- 3) Micromedex (CCIS).
- 4) Prevention of radiographic contrast agent induced reductions in renal function by acetylcysteine.

請愛用藥物諮詢室專線 17304