

BỆNH THẬN DO THUỐC CẢN QUANG Ở NGƯỜI CAO TUỔI

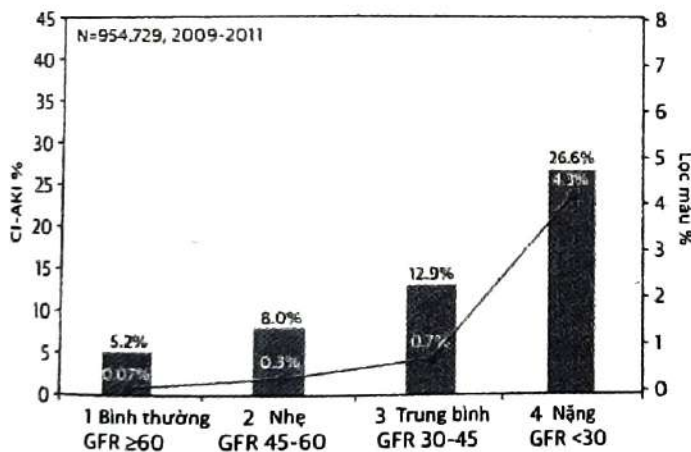
Nguyễn Văn Tân

MỤC TIÊU

1. Trình bày được định nghĩa và thuật ngữ liên quan bệnh thận do thuốc cản quang.
2. Trình bày được yếu tố và công cụ đánh giá nguy cơ bệnh thận do thuốc cản quang.
3. Trình bày được chiến lược phòng ngừa bệnh thận do thuốc cản quang.

1. MỞ ĐẦU

Trường hợp đầu tiên của tổn thương thận cấp do thuốc cản quang (CI-AKI) được mô tả vào năm 1954, khi thuốc cản quang có chứa i-ốt được tiêm vào tĩnh mạch ở một bệnh nhân để chụp bể thận đồ (pyelogram)¹. Trong những năm qua, việc sử dụng ngày càng nhiều các quy trình chẩn đoán và can thiệp yêu cầu sử dụng thuốc cản quang có chứa i-ốt đã dần dần làm tăng dân số có nguy cơ mắc CI-AKI (**Hình 1**). Đặc biệt, trong 30 năm qua, cùng với sự phổ biến của các thủ thuật can thiệp nội mạch, sự chú ý ngày càng tăng về khả năng hoặc xác nhận vai trò của thuốc cản quang có chứa i-ốt trong việc làm suy giảm chức năng thận trên những bệnh nhân trải qua các khảo sát chẩn đoán và can thiệp tim mạch cũng như các chiến lược phòng ngừa hậu quả.



Hình 1. Tỷ lệ tổn thương thận cấp do thuốc cản quang và bệnh thận giai đoạn cuối mới cần lọc máu từ nghiên cứu sổ bộ Cath-PCI.

Nguồn: McCullough PA, 2016².

Ngày nay, dự đoán số bệnh nhân bị tổn thương thận do thuốc cản quang gây ra lên đến hàng triệu. CI-AKI thường được xem là nguyên nhân đứng hàng thứ ba trong số các nguyên nhân gây ra tổn thương thận cấp mắc phải tại bệnh viện dựa trên dữ liệu từ một bệnh viện tại Hoa Kỳ³. Trong nghiên cứu này, tần suất của CI-AKI cao hơn cả tần suất của tổn thương thận cấp do giảm tưới máu thận (ví dụ như giảm lưu lượng máu đến thận, hạ huyết áp hoặc suy tim sung huyết) và suy giảm chức năng thận do thuốc gây ra. Nếu đưa thuốc cản quang vào trong danh mục thuốc, thì thuốc cản quang sẽ được xếp hàng thứ hai trong tất cả các nguyên nhân của tổn thương thận cấp, chiếm 13%³.

Tổn thương thận cấp do thuốc cản quang có ảnh hưởng nghiêm trọng đến tử suất và bệnh suất của người bệnh. Do đó, tìm hiểu về dịch tễ, cơ chế bệnh sinh, yếu tố nguy cơ và các chiến lược dự phòng CI-AKI đóng vai trò rất quan trọng trong lĩnh vực tim mạch học can thiệp. Bài viết này của chúng tôi sẽ trình bày một số quan điểm liên quan đến các vấn đề nêu trên.

2. KHÁI NIỆM VỀ CÁC THUẬT NGỮ VÀ ĐỊNH NGHĨA BỆNH THẬN DO THUỐC CẢN QUANG

2.1. Khái niệm về các thuật ngữ

Trong thập kỷ qua, một số nghiên cứu dịch tễ học lớn cho thấy tổn thương thận cấp sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang có chứa i-ốt không nhất thiết là do thuốc cản quang gây ra. Một số báo cáo thậm chí còn đặt câu hỏi liệu đây có phải là một bệnh lý thực sự hay không⁴. Điều này đã làm dấy lên nhiều cuộc tranh luận và dẫn đến những cái tên mới hơn cho tình trạng này, bao gồm cả tổn thương thận cấp sau dùng cản quang và tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang (**Bảng 1**). Cơ sở lý luận trong số các định nghĩa mới này là để loại bỏ mối quan hệ nhân quả liên quan đến thuật ngữ CI-AKI.

Bảng 1. Thuật ngữ và định nghĩa tổn thương thận liên quan thuốc cản quang có chứa i-ốt

Thuật ngữ	Định nghĩa
Bệnh thận do thuốc cản quang	Thuật ngữ truyền thống để chỉ chức năng thận xấu đi trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc cản quang có chứa i-ốt. Thuật ngữ này phần lớn đã được thay thế bằng tổn thương thận cấp do thuốc cản quang.
Tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang	Bất kỳ tổn thương thận cấp tính nào xảy ra trong vòng 48 giờ sau khi dùng thuốc cản quang có chứa i-ốt. Thuật ngữ này ngụ ý chẩn đoán tương quan và không gợi ý mối quan hệ nhân quả giữa tổn thương thận cấp và thuốc cản quang có chứa i-ốt.
Tổn thương thận cấp sau dùng thuốc cản quang	Đồng nghĩa với tổn thương thận cấp do thuốc cản quang. Thuật ngữ này xuất hiện trong các y văn về X quang. Tương tự như tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang, nó ngụ ý chẩn đoán tương quan mà không gợi ý mối quan hệ nhân quả giữa tổn thương thận cấp và thuốc cản quang có i-ốt.
Tổn thương thận cấp do thuốc cản quang	Thay thế bệnh thận do thuốc cản quang làm thuật ngữ được chấp nhận khi tổn thương thận cấp có liên quan nhân quả với thuốc cản quang có chứa i-ốt. Nó là một tập hợp con của tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang.

Nguồn: Mehdi A, 2020.

2.2. Định nghĩa tổn thương thận cấp do thuốc cản quang

Định nghĩa CI-AKI theo truyền thống được dựa trên creatinin huyết thanh, dấu hiệu phổ biến nhất của bệnh thận cấp và bệnh thận mạn. Một số định nghĩa đã được sử dụng trong nhiều thập kỷ qua và trong các chuyên ngành khác nhau, cho thấy thách thức đối với việc ước tính mức độ liên quan đến dịch tễ học của tình trạng này và làm phức tạp các so sánh trong nghiên cứu.

Trong số rất nhiều định nghĩa về CI-AKI (**Bảng 2**) thì gần đây nhất định nghĩa được đưa ra bởi Hội Thận học Quốc tế - KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcomes) và sự kết hợp các biến số chính cho phép hiểu được nhiều dạng biểu hiện lâm sàng khác nhau của CI-AKI: tăng creatinin huyết thanh ở mức thấp nhưng hằng định trong vài ngày ($\geq 1,5$ lần so với giá trị cơ bản ban đầu trong vòng 7 ngày), sự gia tăng đột ngột creatinin huyết thanh trong khoảng thời gian ngay sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang ($\geq 0,3$ mg/dL trong vòng 48 giờ) và sự xuất hiện của thiếu niệu (thể tích nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong thời gian ≥ 6 giờ). Hơn nữa, KDIGO cũng cung cấp một hệ thống phân giai đoạn, điều này đặc biệt hữu ích để đánh giá tác động lâm sàng của CI-AKI trên sự thay đổi lớn về mức độ nghiêm trọng của biểu hiện lâm sàng (từ tăng creatinin huyết thanh không triệu chứng đến suy thận trên lâm sàng với nhu cầu cần phải điều trị thay thế thận khẩn cấp).

Bảng 2. Định nghĩa tổn thương thận cấp do thuốc cản quang

Định nghĩa	Tác giả
Tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,5$ mg/dL hoặc $\geq 25\%$ tại thời điểm 48 giờ	Mehran và cộng sự, 2004 ⁵
Tăng creatinin huyết thanh $> 0,5$ mg/dL hoặc $> 25\%$ trong 72 giờ	Hội Hình ảnh học Tiết niệu Sinh dục châu Âu (ESUR) ⁶
Tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,5$ mg/dL so với giá trị cơ bản ban đầu	BMC2 ⁷
Tăng creatinin huyết thanh $> 50\%$ hoặc giảm hơn 25% độ lọc cầu thận (GFR) hoặc thiếu niệu ($< 0,5$ mL/kg/giờ trong thời gian > 6 giờ) Các giai đoạn: - <i>Nguy cơ</i> : creatinin huyết thanh tăng 1,5 - 2 lần so với giá trị cơ bản ban đầu hoặc GFR giảm $> 25\%$; thể tích nước tiểu ($< 0,5$ mL/kg/giờ trong thời gian ≥ 6 giờ) - <i>Tổn thương</i> : creatinin huyết thanh tăng 2 - 3 lần so với giá trị cơ bản ban đầu hoặc GFR giảm $> 50\%$; thể tích nước tiểu ($< 0,5$ mL/kg/giờ trong thời gian ≥ 12 giờ) - <i>Suy thận</i> : creatinin huyết thanh tăng > 3 lần so với giá trị cơ bản ban đầu hoặc GFR giảm $> 75\%$ hoặc creatinin huyết thanh ≥ 4 mg/dL với tăng cấp tính $\geq 0,5$ mg/dL hoặc thể tích nước tiểu ($< 0,3$ mL/kg/giờ trong thời gian ≥ 24 giờ hoặc vô niệu trong khoảng thời gian ≥ 12 giờ) - <i>Mất chức năng thận</i> : suy thận cấp dai dẳng hay kéo dài; mất hoàn toàn chức năng thận > 4 tuần (cần phải lọc máu) - <i>Bệnh thận giai đoạn cuối</i> : mất hoàn toàn chức năng thận > 3 tháng (cần phải lọc máu)	RIFLE ⁸
Tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL hoặc $\geq 50\%$ so với giá trị cơ bản ban đầu hoặc thiếu niệu ($< 0,5$ mL/kg/giờ trong khoảng thời gian > 6 giờ) trong vòng 48 giờ - <i>Giai đoạn 1</i> : tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL hoặc tăng $\geq 150\%$ đến 200% (gấp 1,5 - 2 lần) so với giá trị cơ bản ban đầu; thể tích nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong khoảng thời gian > 6 giờ - <i>Giai đoạn 2</i> : tăng creatinin huyết thanh $> 150\%$ đến 200% ($> 2 - 3$ lần) so với giá trị cơ bản ban đầu; thể tích nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong khoảng thời gian > 6 giờ - <i>Giai đoạn 3</i> : tăng creatinin huyết thanh $> 300\%$ (> 3 lần) so với giá trị cơ bản ban đầu, creatinin huyết thanh ≥ 4 mg/dL với tăng cấp tính $> 0,5$ mg/dL; thể tích nước tiểu ($< 0,3$ mL/kg/giờ trong thời gian ≥ 24 giờ hoặc vô niệu trong khoảng thời gian ≥ 12 giờ)	AKIN ⁹
Tăng creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ lần so với giá trị cơ bản ban đầu trong vòng 7 ngày hoặc tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL trong vòng 48 giờ hoặc thể tích nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong khoảng thời gian > 6 giờ - <i>Giai đoạn 1</i> : creatinin huyết thanh tăng 1,5 - 1,9 lần so với giá trị cơ bản ban đầu hoặc $\geq 0,3$ mg/dL; thể tích nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong khoảng thời gian ≥ 6 giờ - <i>Giai đoạn 2</i> : creatinin huyết thanh tăng 2,0 - 2,9 lần so với giá trị cơ bản ban đầu; thể tích nước tiểu $< 0,5$ mL/kg/giờ trong khoảng thời gian ≥ 12 giờ - <i>Giai đoạn 3</i> : creatinin huyết thanh tăng ≥ 3 lần so với giá trị cơ bản ban đầu hoặc creatinin huyết thanh ≥ 4 mg/dL hoặc bắt đầu điều trị thay thế thận; thể tích nước tiểu ($< 0,3$ mL/kg/giờ trong thời gian ≥ 24 giờ hoặc vô niệu trong khoảng thời gian ≥ 12 giờ)	KDIGO ¹⁰

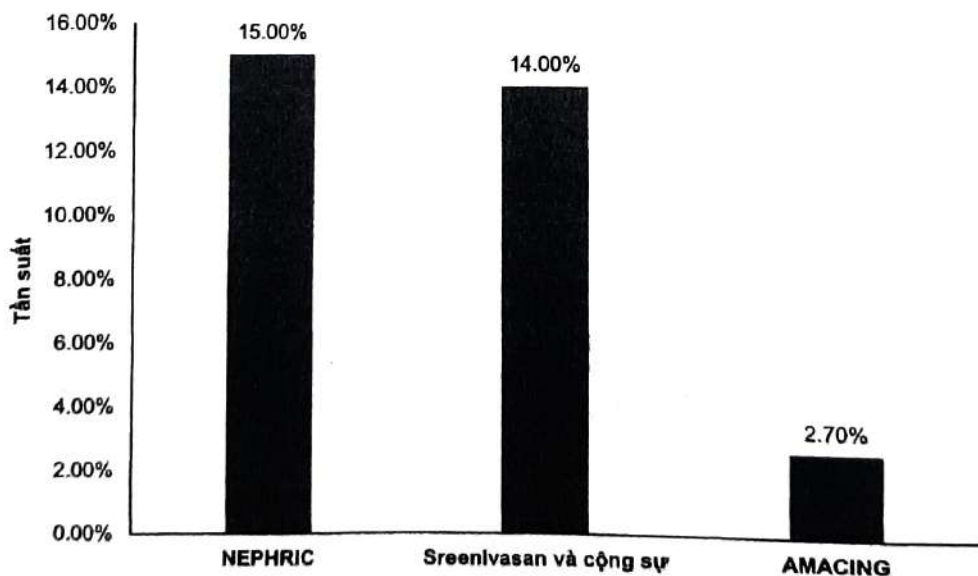
Định nghĩa CI-AKI dựa trên các dấu ấn sinh học thay thế cũng đã được đề xuất. Cystatin C nhạy hơn creatinin huyết thanh để phát hiện nhanh những thay đổi cấp tính của chức năng thận¹¹. Briguori và cộng sự đã xác định sự gia tăng cystatin C trong huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 10% so với mức ban đầu tại thời điểm 24 giờ sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang là ngưỡng tối ưu để xác định sớm những bệnh nhân có nguy cơ mắc CI-AKI (giá trị tiên đoán âm 100% và giá trị tiên đoán dương 39,1%, sử dụng mức tăng creatinin huyết thanh lớn hơn hoặc bằng 0,3 mg/dL trong vòng 48 giờ như là tiêu chuẩn vàng)¹². Định nghĩa CI-AKI như vậy cũng cho thấy mối tương quan tốt với dự hậu tại thời điểm 1 năm. Một dấu ấn sinh học sớm khác của tổn thương thận cấp có thể phù hợp để phát hiện CI-AKI là lipocalin liên quan với gelatinase của bạch cầu trung tính (NGAL). Quintavalle và cộng sự nhận thấy rằng giá trị NGAL tại thời điểm 6 giờ lớn hơn hoặc bằng 179 ng/mL có giá trị tiên đoán âm tính 93%¹³ và giá trị tiên đoán dương tính 20% đối với CI-AKI được xác định bởi Briguori và cộng sự¹². Mặc dù các xét nghiệm mới này có giá trị tiềm năng của nó, nhưng việc sử dụng các định nghĩa này và các định nghĩa CI-AKI mới khác dựa trên các dấu ấn sinh học thay thế bị cản trở do hạn chế về sự phổ biến và công nhận của các xét nghiệm này.

3. DỊCH TỄ HỌC CỦA TỔN THƯƠNG THẬN CẤP DO THUỐC CẢN QUANG

Do sự không đồng nhất của các định nghĩa CI-AKI và thiếu sự kiểm soát có hệ thống đối với creatinin huyết thanh sau các thủ thuật chẩn đoán và can thiệp có sử dụng thuốc cản quang, một loạt các tỷ lệ mắc CI-AKI được báo cáo trong các y văn là không đáng ngạc nhiên. Do đó, dịch tễ học của CI-AKI sẽ thay đổi tùy theo loại thủ thuật được thực hiện.

3.1. Chụp mạch vành

Vẫn còn nhiều thách thức để xác định dịch tễ học của CI-AKI sau khi chụp mạch vành, bởi vì hầu hết các ghi nhận đều tập trung vào bệnh nhân chủ yếu (hoặc thậm chí chỉ riêng) trải qua các can thiệp. **Hình 2** trình bày tỷ lệ mắc CI-AKI qua các nghiên cứu chụp động mạch vành.



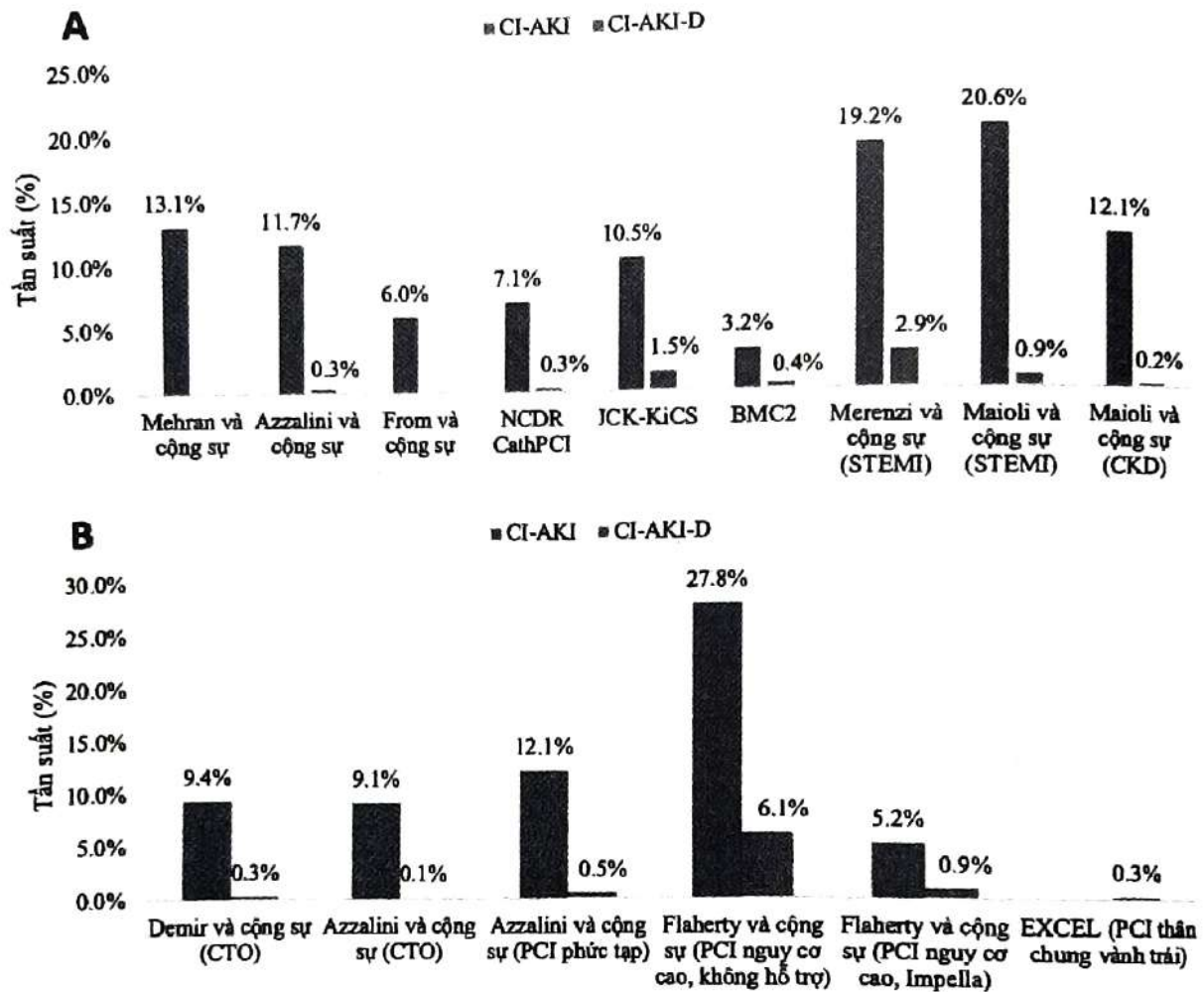
Hình 2. Tỷ lệ CI-AKI trên các nghiên cứu chụp mạch vành.

Nguồn: *Aspelin P, 2003¹⁴, Sreenivasan J, 2018¹⁵, Nijssen EC, 2017¹⁶.*

Thử nghiệm NEPHRIC chọn ngẫu nhiên 129 bệnh nhân được chụp động mạch vành hoặc động mạch chủ có hoặc không can thiệp với 1 trong 2 loại thuốc cản quang có i-ốt: iodixanol hoặc iohexol¹⁴. CI-AKI được định nghĩa là sự gia tăng creatinin huyết thanh trên 0,5 mg/dL sau 72 giờ và được ghi nhận là 15%. Thể tích thuốc cản quang trung bình được sử dụng khá cao (khoảng 160 mL) và 21% bệnh nhân trong nghiên cứu này đã trải qua can thiệp. Tương tự, trong một nghiên cứu hồi cứu đơn trung tâm của Sreenivasan và cộng sự, CI-AKI được định nghĩa là sự gia tăng creatinin huyết thanh $\geq 0,3$ mg/dL trong vòng 48 giờ, tỷ lệ được ghi nhận là 14¹⁵. Thể tích thuốc cản quang được sử dụng là 131 ± 89 mL, đây là một giá trị cao hơn nhiều so với dự kiến ở nhóm bệnh nhân chỉ trải qua chụp mạch vành, vì chỉ có 34% bệnh nhân trải qua PCI đồng thời. Những bệnh nhân không có sẵn giá trị creatinin huyết thanh sau điều trị đã bị loại khỏi nghiên cứu này, do đó có thể đã đánh giá quá mức tỷ lệ mắc CI-AKI thực sự. Cuối cùng, thử nghiệm AMACING trong đó lựa chọn ngẫu nhiên 660 bệnh nhân được dự phòng bằng truyền dịch qua đường tĩnh mạch trước khi tiếp xúc với thuốc cản quang so với không dự phòng, bao gồm 48% bệnh nhân được sử dụng thuốc cản quang để chụp mạch vành hoặc mạch ngoại biên và chỉ 16% bệnh nhân được can thiệp¹⁶. Thể tích thuốc cản quang trung bình được dùng khoảng 90 mL. Do đó, dữ liệu từ thử nghiệm này có thể cung cấp một con số đáng tin cậy về tỷ lệ mắc CI-AKI ở những bệnh nhân được chụp mạch chân đoán hiện nay. CI-AKI được định nghĩa là sự gia tăng creatinin huyết thanh hơn 25% hoặc lớn hơn 0,5 mg/dL trong vòng 2 đến 6 ngày sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang, được ghi nhận chỉ 2,7% trên tổng số bệnh nhân.

3.2. Can thiệp mạch vành qua da

Một số lượng lớn dữ liệu có sẵn về dịch tễ học của CI-AKI ở bệnh nhân được điều trị can thiệp mạch vành qua da (PCI) (**Hình 3A**)¹⁷. Một nghiên cứu quan trọng của tác giả Mehran và cộng sự đã định nghĩa CI-AKI là sự gia tăng creatinin huyết thanh 0,5 mg/dL hoặc 25% sau 48 giờ⁵. Định nghĩa này kể từ đó đã được sử dụng rộng rãi trong y văn. Tỷ lệ CI-AKI trong nghiên cứu này là 13,1%. Trong một nghiên cứu sổ bộ đơn trung tâm gần đây từ nhóm tác giả của tổ chức AKIN đã xác định tỷ lệ CI-AKI là 11,7% và CI-AKI cần lọc máu là 0,3%¹⁸. Trong một phân tích tổng hợp gồm 36 thử nghiệm ngẫu nhiên bao gồm 7.166 bệnh nhân, CI-AKI được định nghĩa là sự gia tăng creatinin huyết thanh 0,5 mg/dL, được ghi nhận chiếm 6,0%¹⁹. Khi một định nghĩa thay thế về sự gia tăng creatinin huyết thanh lớn hơn 25% được sử dụng, tỷ lệ mắc bệnh đã tăng lên 9,0%. Dữ liệu hiện nay về tỷ lệ CI-AKI đã có sẵn từ các nghiên cứu sổ bộ quốc gia lớn. Dữ liệu từ nghiên cứu sổ bộ bệnh tim mạch quốc gia (NCDR) bao gồm 985.737 bệnh nhân liên tiếp trải qua can thiệp mạch vành qua da (PCI), cho thấy tỷ lệ chung của CI-AKI theo định nghĩa AKIN là 7,1%, trong đó tổn thương thận cấp giai đoạn 1, 2 và 3 đã được chẩn đoán tương ứng là 6,0%, 0,5% và 0,3% với 0,3% cần phải bắt đầu lọc máu²⁰.



Hình 3. Tỷ lệ CI-AKI và CI-AKI-D (cần lọc máu) trong các nghiên cứu về tất cả những bệnh nhân mới được PCI (A) và những bệnh nhân trải qua PCI phức tạp (B). *Nguồn: Lorenzo Azzalini, 2020¹⁷.*

Khi các định nghĩa tương tự được áp dụng cho các nghiên cứu sơ bộ trên cơ sở dữ liệu tim mạch Nhật Bản - Cơ sở dữ liệu tim mạch liên viện Keio (JCD-KiCS), tỷ lệ mắc CI-AKI và CI-AKI cần lọc máu lần lượt là 10,5% và 1,5%²¹. Các tỷ lệ cao hơn này có thể phản ánh sự khác biệt về đặc điểm cơ bản của dân số nghiên cứu, tính nhạy cảm sinh học với CI-AKI ở dân số Nhật Bản và/hoặc các mô hình thực hành liên quan đến cả kỹ thuật PCI và ngưỡng bắt đầu lọc máu¹⁸. Trong một phân tích từ BMC2, Gurm và cộng sự đã ghi nhận tỷ lệ mắc CI-AKI và CI-AKI cần lọc máu lần lượt là 3,2% và 0,4%²². Kết quả tỷ lệ thấp hơn này có thể được giải thích từ định nghĩa CI-AKI được sử dụng (tăng creatinin huyết thanh 0,5 mg/dL trong tuần sau PCI) ít nhạy hơn các định nghĩa bao gồm ngưỡng tuyệt đối thấp hơn hoặc thay đổi tương đối²³. Hơn nữa, nhận thức ngày càng tăng về mối liên quan của thể tích thuốc cản quang với nguy cơ CI-AKI có thể dẫn đến sự thay đổi trong thực hành theo hướng sử dụng liều thuốc cản quang thấp hơn cho tất cả bệnh nhân đang điều trị PCI ở Michigan²⁴.

Tỷ lệ mắc CI-AKI cao hơn được ghi nhận trong các báo cáo tập trung chủ yếu trên những bệnh nhân có các tình trạng nguy cơ cao. Ví dụ hội chứng mạch vành cấp có liên

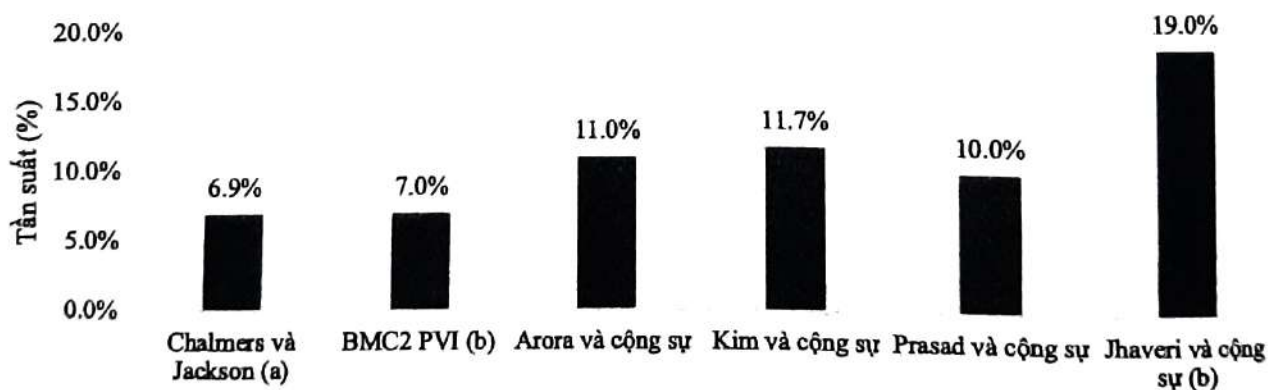
quan đến tình trạng viêm toàn thân và thường có hạ huyết áp. Marenzi và cộng sự ghi nhận tỷ lệ mắc CI-AKI (tăng SCr >0,5 mg/dL) là 19,2% ở bệnh nhân trải qua PCI tiên phát trong bệnh cảnh nhồi máu cơ tim cấp có ST chênh lên (STEMI), trong đó 2,9% cần lọc máu²⁵. Các số liệu tương tự (tương ứng là 20,6% và 0,9%) đã được ghi nhận trong các báo cáo khác trên các bệnh cảnh này²⁶. Bệnh thận mạn là một trong những yếu tố tiên đoán mạnh nhất của CI-AKI^{20,27}. Maioli và cộng sự đã ghi nhận tỷ lệ mắc CI-AKI (tăng SCr $\geq$ 0,5 mg/dL trong vòng 3 ngày) là 12,1% ở bệnh nhân có độ thanh thải creatinin dưới 60 mL/phút trải qua chụp động mạch vành có hoặc không có can thiệp, nhu cầu cần phải lọc máu mới được ghi nhận là 0,2%²⁸. Trong nghiên cứu sổ bộ NCDR CathPCI, tỷ lệ CI-AKI theo định nghĩa AKIN tăng lên khi giảm độ lọc cầu thận ước tính (eGFR) từ 5,2% ở bệnh nhân có eGFR 60 mL/phút/1,73 m² đến 26,6% ở bệnh nhân có eGFR dưới 30 mL/phút/1,73 m²²⁰. Tỷ lệ này được thấy cao hơn ở bệnh nhân STEMI (tương ứng từ 7,8% lên 36,9%). Sự gia tăng gần đây về mức độ phức tạp liên quan đến bệnh nhân và thủ thuật trong lĩnh vực tim mạch can thiệp đã dẫn đến việc ghi nhận một nhóm bệnh nhân cần tái thông mạch máu qua da và có nguy cơ biến chứng cao hơn, bao gồm cả CI-AKI²⁹. Ở nhóm bệnh nhân có nguy cơ cao (và được chỉ định) phức tạp này (CHIP), các tình trạng dễ dẫn đến CI-AKI (tuổi cao, bệnh thận mạn, đái tháo đường, suy tim mất bù, huyết động không ổn định, sử dụng các kỹ thuật PCI tích cực...) thường rất phổ biến. Tóm tắt về tỷ lệ mắc CI-AKI qua các nghiên cứu đoàn hệ về PCI trên nhóm bệnh nhân CHIP được trình bày trong **Hình 2B**. Demir và cộng sự không tìm thấy sự khác biệt về tỷ lệ CI-AKI theo định nghĩa AKIN giữa bệnh nhân trải qua PCI với tổn thương tắc hoàn toàn mạn tính (CTO) và không CTO (9,4% so với 12,1%, $p = 0,17$)³⁰. Điều này đã được xác nhận trong một phân tích độ nhạy chỉ bao gồm những bệnh nhân trải qua PCI các tổn thương CTO với tình trạng lâm sàng ổn định (7,7% so với 8,5%, $p = 0,66$) và đã điều chỉnh đa biến.

Trong một nghiên cứu đa trung tâm chỉ tập trung vào những bệnh nhân trải qua can thiệp tổn thương CTO, tỷ lệ mắc CI-AKI theo định nghĩa AKIN là 9,1% và cao gần gấp đôi ở bệnh nhân bệnh thận mạn so với bệnh nhân không bệnh thận mạn (15,0% so với 7,8%, $p = 0,001$)³¹. Tỷ lệ CI-AKI cần lọc máu cũng tương tự (0,5% so với 0%, $p = 0,03$). Trong một nghiên cứu khác từ một nhóm tác giả cho thấy không có sự khác biệt về tỷ lệ CI-AKI theo định nghĩa AKIN và CI-AKI cần lọc máu ở những bệnh nhân trải qua PCI với các tổn thương phức tạp (12,1% so với 11,5%, $p = 0,63$) và không phức tạp (0,5% so với 0,2%, $p = 0,25$)³². Gần đây, Flaherty và cộng sự đã ghi nhận tỷ lệ cao CI-AKI theo định nghĩa AKIN và CI-AKI cần lọc máu ở những bệnh nhân bị rối loạn chức năng thất trái nặng trải qua PCI có nguy cơ cao (tương ứng là 27,8% và 6,1%)³³. Trong bệnh cảnh này, hỗ trợ tuần hoàn cơ học bằng Impella có liên quan đến giảm rõ rệt nguy cơ các biến chứng như vậy (tương ứng là 5,2% và 0,9%). Cuối cùng, trong một phân tích dưới nhóm của thử nghiệm EXCEL, đánh giá kết quả của tái tưới máu thân chung động mạch vành trái bằng PCI so với phẫu thuật bắc cầu nối động mạch vành, Giustino và cộng sự đã quan sát thấy một tỷ lệ suy thận cấp (được định nghĩa là tăng creatinin huyết thanh $\geq$ 5,0 mg/dL so với ban đầu hoặc cần phải lọc máu mới) và nhu cầu lọc máu sau 30 ngày tương ứng là 0,6% và 0,3% ở bệnh nhân đã được PCI thân chung động mạch vành trái³⁴. Một lần nữa,

bệnh nhân bệnh thận mạn có tỷ lệ mắc các biến chứng như vậy cao hơn (lần lượt là 2,3% so với 0,3% và 1,1% so với 0,1%).

3.3. Can thiệp mạch máu ngoại biên

So với dữ liệu trên mạch vành thì dữ liệu có sẵn về tỷ lệ CI-AKI trong chụp và can thiệp mạch máu ngoại biên tương đối ít hơn (**Hình 4**). Bệnh nhân trải qua nhóm thủ thuật này thường bị bệnh xơ vữa động mạch lan tỏa, nhiều mạch máu bị ảnh hưởng và thường có một số yếu tố nguy cơ CI-AKI (tuổi cao, đái tháo đường, tăng huyết áp,...). Do đó, những bệnh nhân này vốn đã có nguy cơ bị CI-AKI cao hơn và bệnh động mạch ngoại biên được xem là một yếu tố nguy cơ²⁷. Một nghiên cứu từ những năm 1990 đã ghi nhận tỷ lệ tương đối thấp (6,9%) của CI-AKI (được định nghĩa là sự gia tăng SCr >25% so với ban đầu) ở những bệnh nhân được chụp mạch ngoại biên và được dùng trung bình khoảng 55 mL thuốc cản quang³⁵. Tương tự, một báo cáo từ nghiên cứu sổ bộ BMC2 PVI³⁶ trên 7.769 bệnh nhân trải qua các can thiệp ngoại biên chỉ dưới cho thấy tỷ lệ CI-AKI (tăng SCr 0,5 mg/dL) từ 3% đến 7% (tăng theo nhóm tuổi). Tuy nhiên, nhiều nghiên cứu hiện nay đã thách thức những phát hiện này. Arora và cộng sự ghi nhận tỷ lệ mắc CI-AKI theo định nghĩa AKIN là 11% ở những bệnh nhân trải qua điều trị can thiệp nội mạch cho bệnh động mạch ngoại biên mạn tính³⁷. Kim và cộng sự đã đánh giá tỷ lệ mắc CI-AKI theo định nghĩa của Mehran trên những bệnh nhân trải qua điều trị can thiệp nội mạch vì đau cách hồi hoặc thiếu máu cục bộ chi nghiêm trọng và đã ghi nhận tỷ lệ mắc CI-AKI chung là 11,7%³⁸. Gần đây nhất, Prasad và các cộng sự đã thực hiện một phân tích tổng hợp 15 nghiên cứu, bao gồm 11.311 bệnh nhân được chụp và can thiệp động mạch ngoại biên³⁹. Các định nghĩa CI-AKI khác nhau tùy theo các nghiên cứu và hầu hết đều liên quan đến sự thay đổi tuyệt đối (>0,5 mg/dL) và/hoặc tương đối (>25%) creatinin huyết thanh so với ban đầu. Thể tích thuốc cản quang trung bình trong các nghiên cứu là 138 mL. Tỷ lệ CI-AKI được ghi nhận thay đổi trong 15 nghiên cứu, từ 0% đến 45%, với mức trung bình là 10,0%. Tỷ lệ CI-AKI cao hơn được ghi nhận khi có liên quan đến việc mở rộng thủ thuật lên động mạch chủ, chẳng hạn như trong các trường hợp sửa chữa túi phình nội mạch (9 - 19%)⁴⁰.



Hình 4. Tỷ lệ CI-AKI trong các nghiên cứu can thiệp nội mạch. (a) Chỉ những bệnh nhân được chụp mạch ngoại biên. (b) Các số liệu được ghi nhận cho các nhóm có nguy cơ cao nhất. Nguồn: Lorenzo Azzalini, 2020¹⁷.

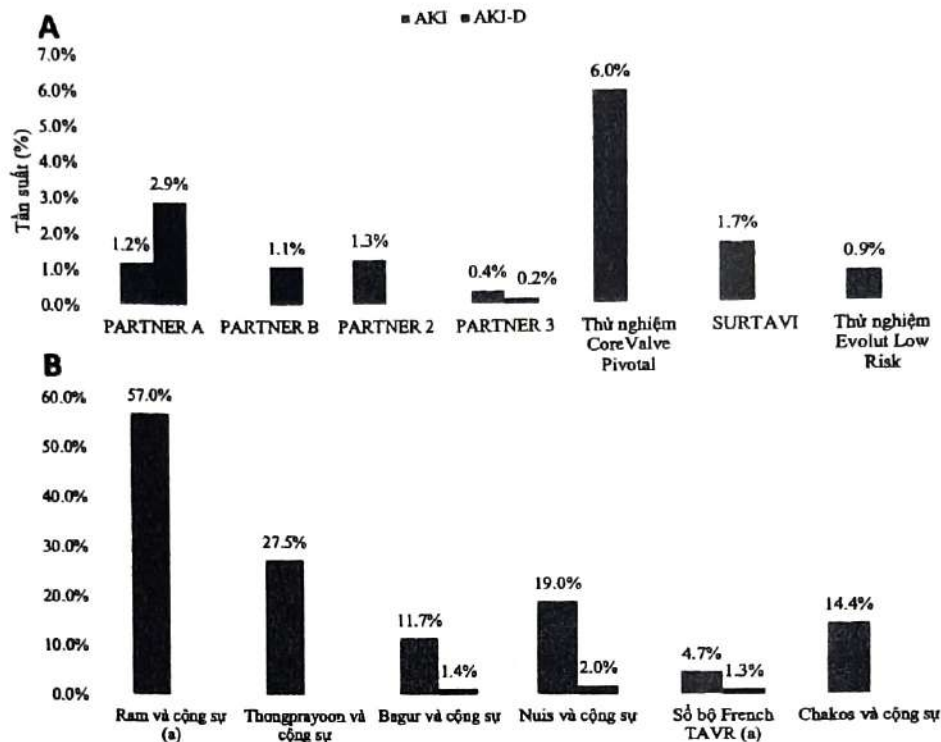
3.4. Thay van động mạch chủ qua da (TAVR)

Tiếp xúc với thuốc cản quang chỉ là một trong các yếu tố gây ra tổn thương thận cấp ở những bệnh nhân được điều trị TAVR do hẹp van động mạch chủ nặng. Các yếu tố có thể bao gồm các bệnh đi kèm của bệnh nhân (tuổi, bệnh thận mạn, đái tháo đường, bệnh động mạch ngoại biên, thiếu máu...), các yếu tố liên quan đến thủ thuật (bong tróc mảng xơ vữa dẫn đến thuyên tắc động mạch thận thứ phát sau thao tác sử dụng các ống thông lỗ lớn trong lòng động mạch chủ) và các biến chứng (xuất huyết, truyền máu, hạ huyết áp, nhiễm trùng...). Vì những lý do này, hầu hết các y văn hiện có tập trung vào tổn thương thận cấp liên quan đến TAVR hơn là CI-AKI. Nghiên cứu hiện nay về TAVR tuân theo sự đồng thuận của Hiệp hội Nghiên cứu Học thuật Van 2 (VARC-2)⁴¹ sử dụng định nghĩa dựa trên AKIN và kéo dài thời gian chẩn đoán CI-AKI lên đến 7 ngày sau thủ thuật. Tuy nhiên, các nghiên cứu trước đây đã sử dụng các định nghĩa không đồng nhất về CI-AKI, do đó hạn chế sự so sánh giữa chúng và với các dữ liệu hiện nay.

Dữ liệu từ các thử nghiệm

Hình 4A trình bày tỷ lệ mắc tổn thương thận cấp qua các thử nghiệm TAVR. Trong PARTNER A đã chọn ngẫu nhiên những bệnh nhân có nguy cơ cao làm TAVR với van bụng bằng bóng hoặc phẫu thuật thay van, tỷ lệ tăng creatinin huyết thanh trong 30 ngày cao hơn 3 mg/dL là 1,2% và cần phải điều trị thay thế thận là 2,9% ở nhóm TAVR⁴². Các con số này lần lượt là 0% và 1,1% trong nhóm TAVR của thử nghiệm PARTNER B với sự phân bố ngẫu nhiên các bệnh nhân hẹp van động mạch chủ không phẫu thuật được thực hiện TAVR hoặc điều trị tiêu chuẩn⁴³. PARTNER 2 so sánh TAVR và phẫu thuật ở những bệnh nhân có nguy cơ trung bình và cho thấy tỷ lệ mắc AKI giai đoạn 2 theo định nghĩa VARC-2/AKIN trong 30 ngày là 1,3% ở nhóm TAVR⁴⁴. Cuối cùng, PARTNER 3 tập trung vào những bệnh nhân có nguy cơ thấp, đã chứng minh tỷ lệ mắc AKI giai đoạn 2 hoặc 3 theo định nghĩa VARC-2/AKIN trong 30 ngày chỉ 0,4% và nhu cầu điều trị thay thế thận chỉ 0,2 % trong nhóm TAVR⁴⁵.

Thử nghiệm CoreValve Pivotal của Hoa Kỳ⁴⁶ đã lựa chọn ngẫu nhiên những bệnh nhân có nguy cơ cao được điều trị bằng TAVR với van tự bụng hoặc điều trị phẫu thuật và cho thấy kết quả tỷ lệ tổn thương thận cấp theo định nghĩa RIFLE (giai đoạn không được xác định) bao gồm nguy cơ, tổn thương, suy thận, mất chức năng thận và bệnh thận giai đoạn cuối là 6,0% trong nhóm TAVR. Thử nghiệm SURTAVI tập trung vào những bệnh nhân có nguy cơ trung bình và ghi nhận tỷ lệ mắc CI-AKI giai đoạn 2 hoặc giai đoạn 3 theo định nghĩa AKIN là 1,7% ở nhóm TAVR⁴⁷. Cuối cùng, thử nghiệm Evolut Low Risk ghi nhận tỷ lệ mắc bệnh CI-AKI giai đoạn 2 hoặc 3 theo định nghĩa AKIN là 0,9% trong nhóm TAVR⁴⁸.



Hình 5. Tỷ lệ mắc AKI và AKI cần lọc máu (AKI-D) trong TAVR. (A) thử nghiệm lâm sàng và (B) nghiên cứu sổ bộ. (a) Các số liệu được báo cáo cho các nhóm có nguy cơ cao nhất. Nguồn: Lorenzo Azzalini, 2020¹⁷.

Dữ liệu từ nghiên cứu sổ bộ

Các con số tương đối thấp về tỷ lệ tổn thương thận cấp từ các thử nghiệm ngẫu nhiên trái ngược với những con số được ghi nhận trong nghiên cứu sổ bộ TAVR ngoài đời thực (**Hình 4B**). Có nhiều lý do cho sự khác biệt này và chủ yếu xuất phát từ việc ghi nhận một cách có chọn lọc các giai đoạn tiến triển của tổn thương thận cấp trong các thử nghiệm ngẫu nhiên và nguy cơ tổn thương ban đầu của bệnh nhân cao hơn trong các nghiên cứu sổ bộ. Ram và các cộng sự ghi nhận sự thay đổi lớn về số liệu tổn thương thận cấp giữa các nghiên cứu sổ bộ từ 15% đến 57%⁴⁹. Một phân tích từ Mayo Clinic cho thấy tỷ lệ mắc tổn thương thận cấp theo định nghĩa KDIGO là 27,5% (giai đoạn 1: 22,0%; giai đoạn 2: 1,6%; và giai đoạn 3: 3,9%)⁵⁰. Bagur và các cộng sự đã tiến hành một phân tích đơn trung tâm trên những bệnh nhân trải qua TAVR với van bụng bằng bóng thể hệ đầu tiên qua đường động mạch đùi hoặc qua mồm tim và ghi nhận tỷ lệ tổn thương thận cấp (được định nghĩa là giảm eGFR >25% trong vòng 48 giờ sau TAVR hoặc cần phải lọc máu) là 11,7%, với 1,4% cần phải lọc máu⁵¹. Nuis và các cộng sự đã thực hiện một nghiên cứu tương tự ở những bệnh nhân được điều trị với van tự bụng thể hệ đầu tiên và cho thấy tỷ lệ tổn thương thận cấp theo định nghĩa AKIN là 19% với 2% cần phải điều trị thay thế thận⁵². Một phân tích tổng hợp gần đây trên 31 nghiên cứu với tổng số 13.857 bệnh nhân, cho thấy tỷ lệ tổn thương thận cấp trong 30 ngày là 14,4%⁵³. Cuối cùng, một phân tích lớn từ nghiên cứu sổ bộ TAVR ở Pháp (n = 16,969) cho thấy có sự giảm tỷ lệ tổn thương thận cấp theo định nghĩa AKIN (từ 4,7% xuống 3,8%) và nhu cầu phải lọc máu (từ 1,3% xuống 0,7%) trong khoảng thời gian từ 2010 đến 2012 và từ 2013 đến 2015⁵⁴. Những phát hiện

này, cùng với dữ liệu từ các thử nghiệm ngẫu nhiên song song ở các quần thể dân số có nguy cơ thấp cho thấy khi gánh nặng bệnh đồng mắc giảm thì tỷ lệ tổn thương thận cấp sau TAVR cũng giảm.

3.5. Can thiệp van hai lá

Can thiệp van hai lá qua catheter hiện nay chủ yếu bằng phương pháp sửa chữa từ mép van sang mép van qua da (MitraClip), đây là một thủ thuật không dùng thuốc cản quang, vì vậy theo định nghĩa, bất kỳ trường hợp tổn thương thận cấp nào sau thủ thuật đều có liên quan đến các yếu tố gây tổn thương khác với thuốc cản quang (ví dụ: hạ huyết áp hoặc chảy máu). Tuy nhiên, có rất ít dữ liệu về tỷ lệ tổn thương thận cấp sau MitraClip. Taramasso và cộng sự đã ghi nhận tỷ lệ tổn thương thận cấp giai đoạn 2 hoặc 3 theo định nghĩa RIFLE là 23,8% với 6,8% cần phải lọc máu⁵⁵. Spieker và cộng sự ghi nhận tỷ lệ tổn thương thận cấp theo định nghĩa AKIN là 18% và không có bệnh nhân nào cần phải điều trị thay thế thận⁵⁶.

Tuy nhiên, thuốc cản quang đôi khi được sử dụng trong quá trình thay van hai lá qua catheter. Trong một nghiên cứu đơn trung tâm được thực hiện bởi Ye và các cộng sự, tỷ lệ tổn thương thận cấp giai đoạn 3 theo định nghĩa AKIN cần phải lọc thận là 3,2%⁵⁷. Trong một nghiên cứu số bộ đa trung tâm lớn nhất cho đến nay, tỷ lệ tổn thương thận cấp giai đoạn 2 hoặc 3 theo định nghĩa AKIN là 6,0% và cao hơn ở nhóm sửa vòng van (valve-in-ring) so với nhóm đặt van trong van (valve-in-valve) (11,1% so với 4,0%, $p = 0,03$)⁵⁸.

3.6. Đóng (bít dù) tiểu nhĩ trái

Bệnh nhân trải qua đóng tiểu nhĩ trái thường có nhiều bệnh đi kèm (tuổi cao, bệnh thận mạn, cơ địa dễ chảy máu,...) nên có nguy cơ cao bị CI-AKI. Trong một nghiên cứu đa trung tâm gần đây của Nombela-Franco và các cộng sự với thể tích thuốc cản quang sử dụng trung bình là 150 mL thì tỷ lệ CI-AKI theo định nghĩa AKIN là 9,0% (7,0% giai đoạn 1; 1,1% giai đoạn 2 và 0,8% giai đoạn 3)⁵⁹. Hai bệnh nhân (0,6%) cần điều trị thay thế thận sau thủ thuật và 1 bệnh nhân tiếp tục trong quá trình theo dõi. Sedaghat và các cộng sự cũng ghi nhận tỷ lệ CI-AKI chung theo định nghĩa AKIN là 13,7%, trong đó 92,3% ở giai đoạn 1 và 7,7% ở giai đoạn 2 hoặc 3⁶⁰. Thể tích thuốc cản quang trung bình trong nghiên cứu này là $112 \text{ mL} \pm 90 \text{ mL}$.

4. CƠ CHẾ BỆNH SINH TỔN THƯƠNG THẬN CẤP DO THUỐC CẢN QUANG

Mặc dù các cơ chế sinh lý bệnh mà chất cản quang gây tổn thương thận vẫn chưa được làm sáng tỏ hoàn toàn, nhưng các tác động trực tiếp và gián tiếp, cũng như rối loạn huyết động học, được xem là các cơ chế có liên quan đến CI-AKI (**Hình 6**)⁶¹. Thuốc cản quang gây độc trực tiếp cho các tế bào biểu mô ống thận, dẫn đến mất chức năng, hoại tử và chết tế bào theo chương trình. Cơ chế gián tiếp liên quan đến tổn thương thiếu máu cục bộ do thay đổi vận mạch qua trung gian của các chất vận mạch như endothelin, nitric oxide và prostaglandin. Tủy thận ngoài cùng có áp suất riêng phần oxy tương đối thấp, do đó khi nhu cầu trao đổi chất gia tăng cùng với các thay đổi trên huyết động học của thuốc cản quang sẽ làm cho nó dễ nhạy cảm với tổn thương hơn⁶².

4.1. Cơ chế gây độc trực tiếp của thuốc cản quang trên tế bào ống thận

Thuốc cản quang là các dẫn xuất benzen tri-iod hóa. I-ốt ở dạng ion (I^-), phân tử (I_2) hoặc dạng H_2OI , ngâm nước là một chất khử trùng có khả năng ly giải vách vi khuẩn do khả năng oxy hóa của nó. I-ốt chứa trong tất cả các loại thuốc cản quang áp lực thẩm thấu cao, áp lực thẩm thấu thấp và đồng áp lực thẩm thấu, có tác động gây độc trực tiếp lên các tế bào của con người và đặc biệt là trên các tế bào biểu mô ống thận và trên các tế bào nội mô. Cơ chế sinh lý bệnh chính xác của độc tính tế bào này vẫn chưa được biết rõ; tuy nhiên, một số cơ chế tiềm năng đã được đề xuất. Thuốc cản quang có thể tác động bằng cách kích thích trực tiếp các con đường tín hiệu liên quan đến quá trình chết tế bào theo chương trình thông qua sự hoạt hóa của caspase-3, caspase-9 và con đường bcl2⁶³ và bằng cách gây ra sự phân bố lại các protein màng, phá hủy DNA, phá vỡ các điểm nối gian bào, giảm sự tăng sinh tế bào và thay đổi chức năng ti thể thông qua rối loạn điều hòa canxi⁶⁴⁻⁶⁶. Gần đây, sự biểu hiện quá mức của microRNA-188 đã được chứng minh là gây ra quá trình chết tế bào theo chương trình bằng cách điều chỉnh gen SRSF7, gen này có thể đóng vai trò là mục tiêu tiềm năng cho can thiệp điều trị CI-AKI⁶⁷. Nói chung, tác động độc hại của thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu cao được ghi nhận có ảnh hưởng rõ rệt hơn các thuốc có áp lực thẩm thấu thấp hoặc đồng áp lực thẩm thấu, nhưng tất cả các loại thuốc cản quang đều có tác động bất lợi trên những tế bào được nuôi cấy^{64,65}.

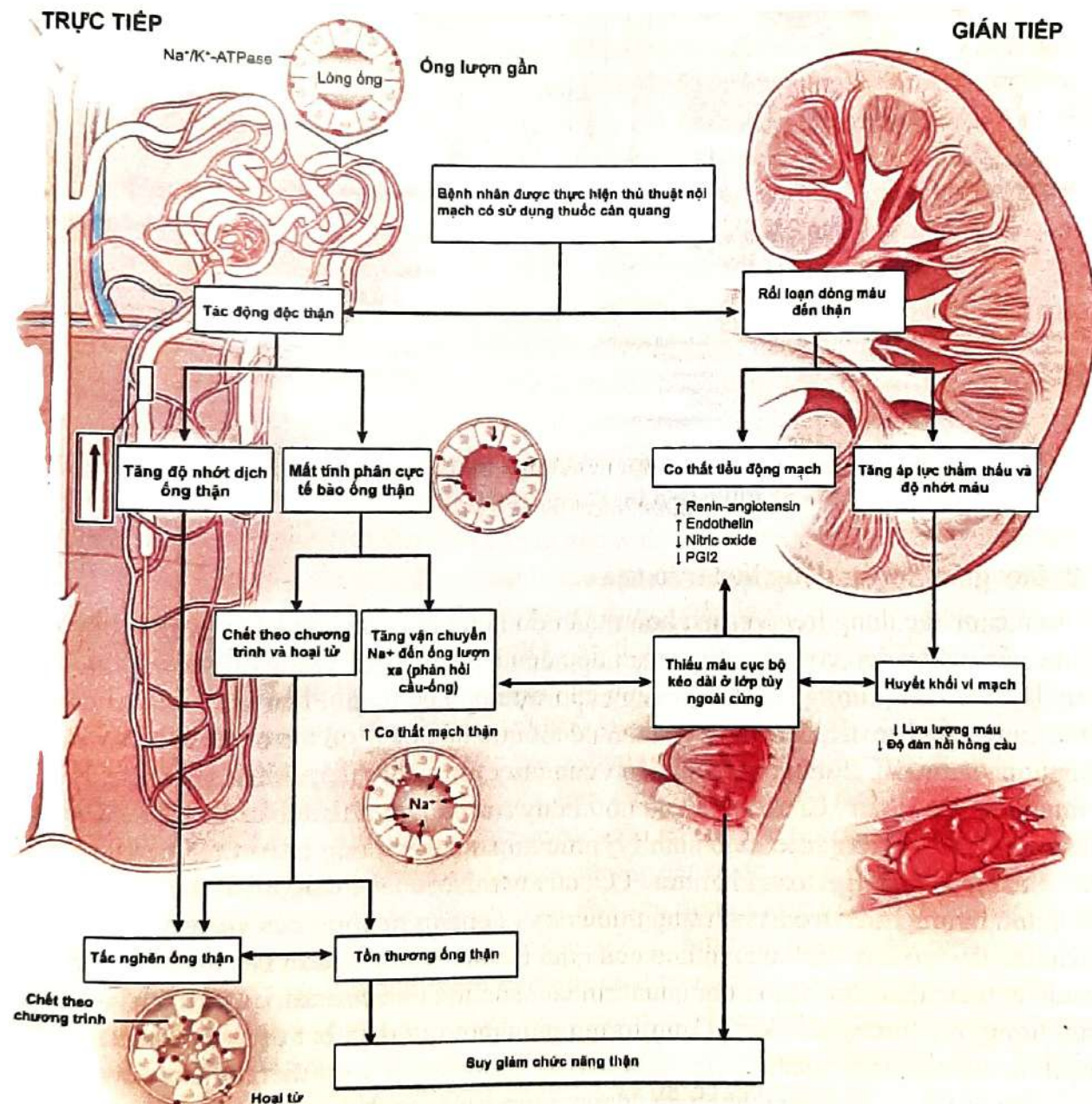
Stress oxy hóa và tình trạng thiếu oxy

Độc tính nội tại của thuốc cản quang càng được rõ ràng hơn bởi những tác động độc hại khác do chính nó gây ra, chẳng hạn như stress oxy hóa và tình trạng thiếu oxy⁶⁸, do sự oxy hóa mạnh của thuốc cản quang kích thích tổng hợp các gốc oxy tự do và các chất oxy phản ứng (ROS) gây độc cho các tế bào nội mô và tế bào biểu mô ống thận. Gốc oxy tự do là những phân tử có chứa một hoặc nhiều điện tử chưa ghép đôi, chẳng hạn như superoxide (O_2^-) và gốc hydroxyl ($OH^\cdot$)^{69,70}. Trong các phản ứng khử liên tiếp, các phân tử có khả năng phản ứng cao này được chuyển thành nước⁶⁹. Các phân tử phản ứng yếu hơn, chẳng hạn như H_2O_2 , được gọi là ROS^{69,70}. Trong sinh lý bệnh của CI-AKI, các loại phân tử này đóng một vai trò quan trọng, bởi vì chúng tương tác với các con đường khác. Các phân tử có mức độ phản ứng cao tạo ra sự mất cân bằng giữa chất oxy hóa và chất chống oxy hóa trong nội bào tạo xu hướng nghiêng về phía chất oxy hóa, ảnh hưởng đến ti thể và nhân DNA, lipid màng và protein tế bào⁶⁸. ROS kích hoạt các c-Jun N-terminal kinases và p38MAPK stress kinases góp phần vào sự chết theo chương trình và hoại tử tế bào⁷¹. Ngoài ra, ROS gây tăng tổng hợp endothelin, angiotensin II, adenosin và thromboxan A2 và giảm tổng hợp nitric oxide (NO) dẫn mạch. Các mạch thẳng vasa recta, mao mạch quanh ống thận và mao mạch cầu thận có hiện tượng co mạch, gây ra sự thay đổi vi tuần hoàn thận và thiếu máu cục bộ đoạn xa.

Ngược lại, thiếu máu cục bộ dẫn đến tăng hình thành các gốc oxy tự do và ROS, vì vậy cả hai quá trình này tăng cường lẫn nhau (Hình 7)⁷³. Do đó, một khi được hình thành trong quá trình thiếu oxy và/hoặc tổn thương tế bào và vượt quá khả năng thu dọn của tế bào, các gốc oxy tự do và ROS gây ra tổn thương thiếu máu cục bộ/tái tưới máu, một sự

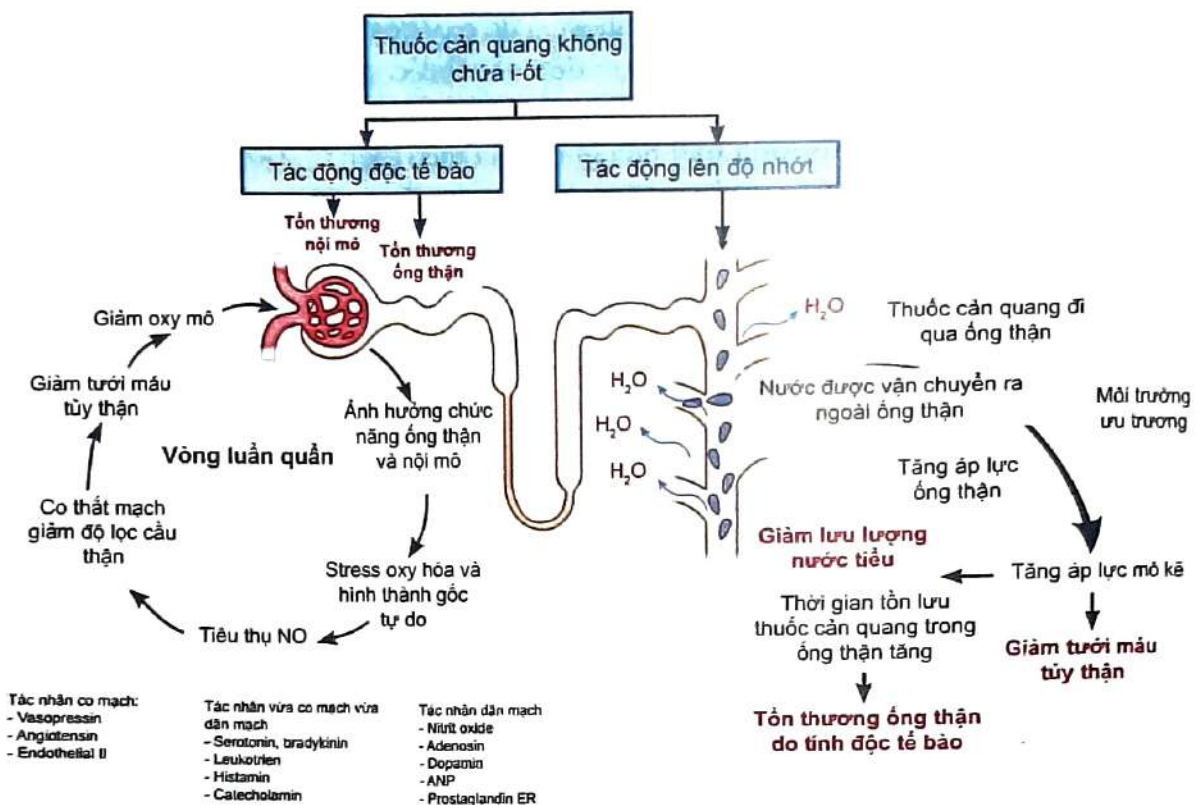
Bệnh thận do thuốc cản quang ở người cao tuổi

kết hợp của cả tình trạng thiếu oxy và tổn thương do oxy hóa⁶⁸. Tổn thương nội mô trong mao mạch quanh ống thận do tác dụng trực tiếp của thuốc cản quang hoặc qua ROS có thể làm ảnh hưởng nghiêm trọng đến tình trạng thiếu oxy vùng tủy thận. Đáng chú ý là khả năng thích ứng với tổn thương oxy hóa giảm dần theo tuổi^{74,75}. Hơn nữa, những bệnh nhân bệnh thận mạn và đái tháo đường đã có hiện tượng tăng stress oxy hóa, co mạch và rối loạn chức năng nội mô nên những bệnh nhân này và người cao tuổi là các đối tượng rất dễ bị CI-AKI⁷⁶.



Hình 6. Cơ chế của tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang.
Nguồn: Mehran R, 2019⁶¹.

CẤP CỨU CÁC BỆNH THƯỜNG GẶP Ở NGƯỜI CAO TUỔI



Hình 7. Cơ chế gây độc trên thận qua trung gian thuốc cản quang.

Nguồn: Morcos R, 2019⁷³.

4.2. Suy giảm huyết động học trên thận

Bên cạnh tác dụng trên vi tuần hoàn thận do nhiễm độc tế bào và tăng stress oxy hóa, thuốc cản quang còn có ảnh hưởng trực tiếp đến hệ mạch thận. Trong điều kiện nghỉ ngơi sinh lý, 25% cung lượng tim được cung cấp trực tiếp đến thận. Phần lớn cung lượng tim được cung cấp trực tiếp đến vùng vỏ thận để tối ưu hóa quá trình lọc ở cầu thận và tái hấp thu nước và muối⁷⁷. Lưu lượng máu đến vùng tủy tương đối thấp, chiếm khoảng 10% lưu lượng máu đến thận⁶². Chức năng của nó là duy trì gradient thẩm thấu và tăng cường cô đặc nước tiểu⁷⁷. Trong điều kiện sinh lý, mức áp suất oxy riêng phần (PO_2) của vỏ thận vào khoảng 50 mmHg, trong khi mức PO_2 của tủy thận có thể thấp tới 20 mmHg^{77,78}. Phần dễ bị tổn thương nhất trong tình trạng thiếu oxy là phần sâu hơn của vùng tủy ngoài chứa đoạn lên dày có hoạt tính chuyển hóa của quai Henle. Trong phần này của hệ thống ống, gradient thẩm thấu được tạo ra bởi quá trình tái hấp thu tích cực natri, quá trình này đòi hỏi một lượng oxy tương đối lớn⁷⁷. Lưu lượng máu đến tủy thận bắt nguồn từ các tiểu động mạch ra của cầu thận cạnh tủy (juxtamedullary glomeruli). Tại điểm nối của tủy-vỏ, các tiểu động mạch ra này hình thành nên đoạn xuống của mạch thẳng vasa recta (descending vasa recta - DVR). Các DVR này dần dần tạo thành một giường mao mạch thâm nhập sâu vào bên trong vùng tủy. Các mao mạch này cuối cùng kết hợp với nhau để tạo thành đoạn lên của mạch thẳng vasa recta (ascending vasa recta) (Hình 8)^{79,80}. Sự chuyển đổi từ DVR sang mao mạch và dẫn đến hình thành đoạn lên của mạch thẳng vasa recta xảy ra một cách từ từ, kèm theo những thay đổi về mô học trong thành phần của thành mạch⁸¹.

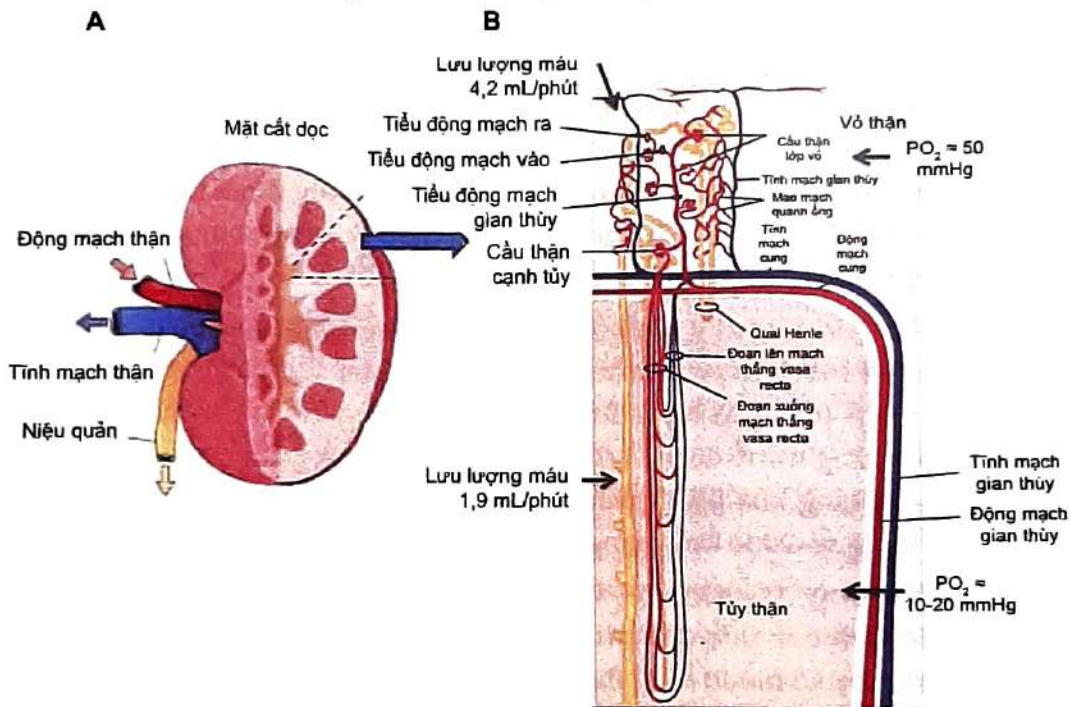
Sau khi được tiêm vào nội mạch, thuốc cản quang được phân bố nhanh chóng trong lòng mạch và mô kẽ. Thời gian bán hủy phân bố thường là vài phút, thay đổi từ 2 đến 30 phút. Chỉ 1% đến 3% thuốc được liên kết với protein huyết tương⁸². Thuốc cản quang không được chuyển hóa ở người, nhưng được thải trừ nhanh chóng qua quá trình lọc ở cầu thận. Thời gian bán hủy đào thải hay thời gian để đào thải một nửa lượng thuốc cản quang trong máu khoảng 1 đến 2 giờ⁸². Trong 24 giờ đầu tiên sau khi dùng thuốc cản quang trong lòng mạch, khoảng 100% thuốc cản quang được bài tiết qua nước tiểu ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường; tuy nhiên, thời gian này có thể kéo dài thành 40 giờ hoặc hơn nữa ở bệnh nhân suy giảm chức năng thận⁸². Các con đường thải trừ thay thế, chẳng hạn như qua đường mật diễn ra chậm. Đáp ứng huyết động khi tiêm thuốc cản quang vào động mạch thường diễn ra qua hai pha: lưu lượng máu đến thận tăng nhanh ban đầu, tiếp theo là sự sụt giảm kéo dài từ 10% đến 25% của mức cơ bản^{62,69,83}. Quá trình này chủ yếu phản ánh sự giảm lưu lượng máu ở vùng vỏ, vì 10% lưu lượng máu đến thận là cung cấp cho vùng tủy⁶². Giảm PO_2 vùng tủy ngoài từ 50% đến 67% sau khi tiêm thuốc cản quang xuống còn 9 đến 15 mmHg đã được ghi nhận trong y văn^{62,70}.

Trong những năm gần đây, một số nghiên cứu trên động vật đã giúp hiểu rõ hơn về đáp ứng huyết động học của vi mạch thận, đặc biệt DVR đối với thuốc cản quang. Đường kính DVR trung bình là 12 đến 18 μm , gần bằng đường kính của hồng cầu. Trên các DVR của chuột bị cô lập, người ta đã chứng minh được iodixanol làm giảm đường kính khoảng 48%, gây ra do giảm sản xuất NO và tăng khả năng phản ứng của DVR với angiotensin II. Việc loại bỏ các gốc tự do giúp ngăn ngừa được tình trạng co mạch do iodixanol và angiotensin II gây ra²³.

Ngoài ra, giảm lượng NO sẵn có và tăng sản xuất superoxide cũng dẫn đến tác dụng co mạch rõ rệt hơn trên các tiểu động mạch vào so với các tiểu động mạch ra sau khi cho thuốc cản quang trong các mạch máu thận chuột được phân lập⁸⁴. Hơn nữa, tưới máu động mạch thận (gian thùy) của người và chuột bằng thuốc cản quang cho thấy có thể gây ra tổn thương tế bào nội mô và tăng tính thấm của nội mạc. Người ta đã công nhận rằng sự co thắt DVR là hậu quả của tổn thương nội mô và giảm khả năng tồn tại của NO⁷². Cùng một quan điểm như vậy, người ta đã tiến hành điều trị trước trên động vật với chất ức chế 5-phosphodiesterase và cho thấy rằng việc làm tăng nồng độ NO hoặc truyền nitrit làm cho tổn thương mô học ít hơn và giảm được các dấu ấn của tổn thương thận cấp⁸⁵⁻⁸⁷. Tóm lại, các thí nghiệm này gợi ý rằng việc sử dụng thuốc cản quang làm giảm sự hiện hữu của NO do tổn thương nội mô và dẫn đến co thắt các tiểu động mạch vào và do đó làm giảm GFR; và thúc đẩy độc tính trực tiếp trên tế bào gây ra bởi tình trạng giảm oxy do co thắt DVR vùng tủy. Ngoài NO và angiotensin, nhiều chất trung gian hoạt mạch khác đóng một vai trò quan trọng trong việc giảm lưu lượng máu cục bộ sau khi dùng thuốc cản quang. Các thuốc gây ra dẫn mạch vùng tủy nổi bật bao gồm adenosin, dopamin, NO, peptide natri lợi tiểu tâm nhĩ và prostaglandin E2^{77,78,83}. Các thuốc gây ra co mạch mạnh bao gồm vasopressin, angiotensin II và endothelin^{62,77,78}. Các thuốc khác có cả đặc tính dẫn và co mạch là serotonin, bradykinin, leukotrien, histamin và catecholamin⁸³. Người ta vẫn chưa biết mỗi chất trung gian đóng một vai trò như thế nào trong cơ chế bệnh sinh của CI-AKI, nhưng sự mất cân bằng xảy ra giữa các chất trung gian co mạch và dẫn mạch với ưu thế nghiêng về các chất trung gian co mạch. Hơn nữa, sự phân bố của các phân nhóm thụ thể trung

CẤP CỨU CÁC BỆNH THƯỜNG GẶP Ở NGƯỜI CAO TUỔI

gian trong vùng vỏ và vùng tủy có thể chịu trách nhiệm cho các đáp ứng huyết động ở các vùng khác nhau^{62,83} (xem **Hình 7**). Bởi vì những nghiên cứu này đã được thực hiện trên iodixanol nên sẽ rất thú vị nếu lặp lại những thí nghiệm này với thuốc cản quang có độ thẩm thấu thấp. Nghiên cứu bổ sung duy nhất được công bố trong lĩnh vực nghiên cứu này đã so sánh ảnh hưởng lên sự co thắt DVR của thuốc cản quang amidotrizoate có áp lực thẩm thấu cao với ioxaglate áp lực thẩm thấu thấp, iopromide áp lực thẩm thấu thấp và iodixanol đồng áp lực thẩm thấu⁸⁸. Tất cả 4 loại thuốc cản quang cho thấy tỷ lệ co thắt DVR từ 45% đến 63% và những khác biệt này không có ý nghĩa thống kê⁸⁸.



Hình 8. (A, B) Giải phẫu của mạch máu và sinh lý (bệnh) của vùng tủy. PO_2 của vùng vỏ khoảng 50 mmHg và giảm xuống 25 mmHg sau khi dùng thuốc cản quang. PO_2 của vùng tủy là khoảng 20 mmHg, và giảm xuống còn 9 đến 15 mmHg sau khi dùng thuốc cản quang. Phần dễ bị thiếu máu cục bộ nhất là đoạn dày của ngành lên quai Henle ở vùng tủy ngoài. Nguồn: Costanzo L, 2017⁷⁹; Boron W, 2016⁸⁰.

Khi tuổi cao, lưu lượng huyết tương đến thận cũng như GFR giảm và hệ số siêu lọc mao mạch giảm đáng kể do giảm cả tính thấm của mao mạch cầu thận và diện tích bề mặt đề lọc^{89,90}. Tương tự, những bệnh nhân suy tim có giảm lưu lượng máu đến thận và GFR do kết quả của quá trình viêm và hoạt hóa hormon thần kinh⁹¹. Do đó, bệnh nhân cao tuổi bị suy tim có nguy cơ tăng CI-AKI do lưu lượng máu đến thận đã bị giảm.

Sự giảm lưu lượng máu vi tuần hoàn cục bộ dẫn đến tình trạng thiếu oxy vùng tủy, tình trạng này càng nặng hơn nữa do gia tăng nhu cầu oxy của các tế bào ống thận^{62,70}. Nhu cầu oxy của các tế bào ống thận tăng lên này là hiện tượng xảy ra sau khi tiêm thuốc cản quang có nồng độ thẩm thấu cao hơn máu (tức là thuốc cản quang có độ thẩm thấu cao hoặc thấp), dẫn đến tăng thoát qua lưu lượng huyết tương đến thận, GFR và lượng nước tiểu⁶². Do áp lực thẩm thấu và tác dụng phóng thích endothelin, nhiều natri hơn được tái hấp thu bởi các tế bào ở ống lượn xa^{62,70,78}, điều này làm tăng nhu cầu tiêu thụ oxy^{78,83}. Phản ứng này hầu như không tồn tại khi dùng thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu, đây

là một lợi thế về mặt lý thuyết của loại thuốc cản quang này. Ngược lại, giảm thời gian tiếp xúc giữa thuốc cản quang và các tế bào ống thận là kết quả của việc tăng lưu lượng huyết tương đến thận, GFR và lượng nước tiểu biểu hiện lợi thế về mặt lý thuyết của thuốc cản quang có độ thẩm thấu cao và thấp hơn là thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu. Hơn nữa, thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu có độ nhớt cao hơn thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp, đồng thời với nồng độ i-ốt so sánh được đã cho thấy có liên quan đến việc tăng số lượng và khoảng thời gian ứ đọng i-ốt trong thận, tình trạng tổn thương tế bào và các biểu hiện của dấu ấn tổn thương thận qua các nghiên cứu trên động vật.

Hơn nữa, sự giảm nồng độ oxy trong máu ở thận và sự gia tăng hình thành các không bào (vacuoles) trong biểu mô vùng vỏ chủ yếu ở ống lượn gần và ống lượn xa, đã được chứng minh^{92,93}. Tuy nhiên, những nguy cơ và lợi thế này đã được lý thuyết hóa nhiều hơn; trong các nghiên cứu lâm sàng, không có nhiều sự khác biệt về tỷ lệ mắc CI-AKI giữa thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu so với áp lực thẩm thấu thấp⁹⁴.

5. NHỮNG THAY ĐỔI LIÊN QUAN ĐẾN TUỔI TRÊN CHỨC NĂNG THẬN

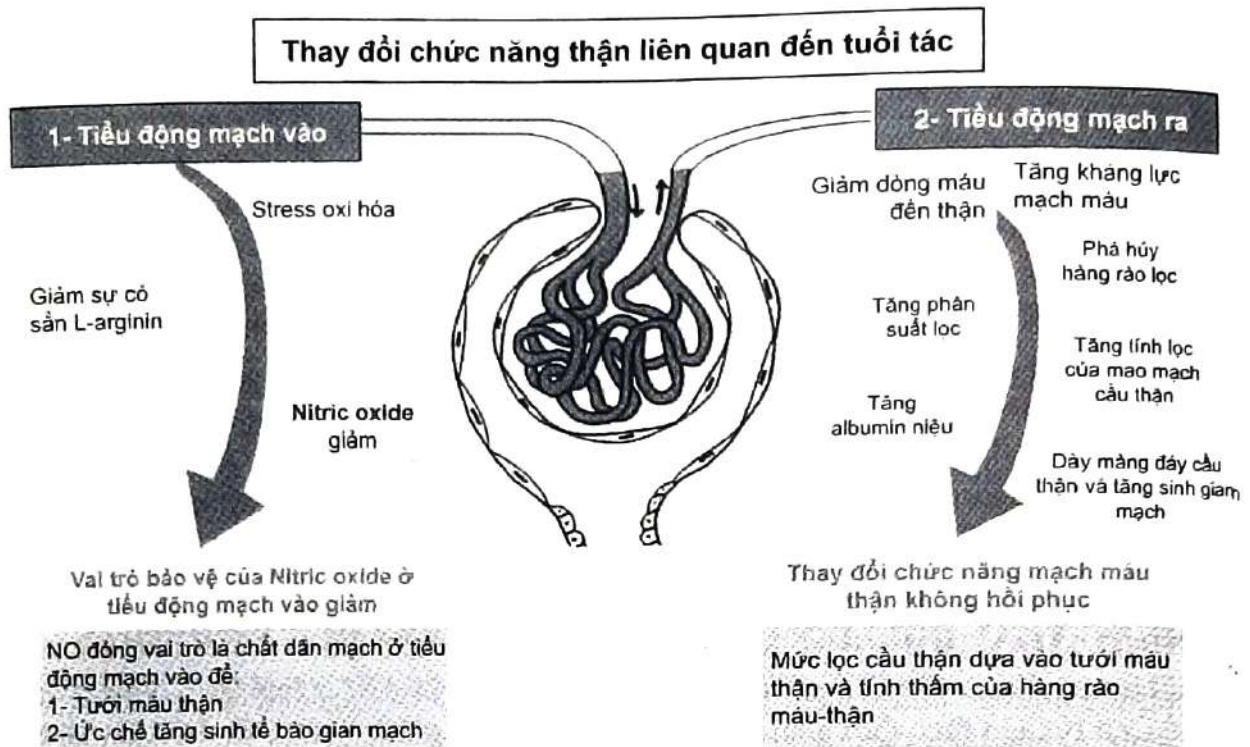
Một trong những yếu tố nguy cơ quan trọng nhất của CI-AKI là tuổi tác⁹⁵. Những thay đổi về sinh lý thận theo thời gian dẫn đến giảm chức năng thận (**Bảng 3**), điều này có thể giải thích tại sao tuổi tác là một yếu tố nguy cơ mạnh đối với CI-AKI.

Bảng 3. Tổng quan y văn những thay đổi liên quan đến tuổi trên chức năng thận

STT	Tác giả, tạp chí	Năm	Thiết kế	Kết luận
1	Bolignano và cộng sự ⁹⁶ <i>Aging Res Rev</i>	2014	Tổng quan	- Sự lão hóa của thận là do nhiều yếu tố - Chế độ ăn kiêng tối đa đường với hàm lượng chất chống oxy hóa cao hiện đang là cách tiếp cận hợp lý nhất để duy trì sức khỏe thận
2	Muslem và cộng sự ⁹⁷ <i>Am J Cardiol</i>	2017	Hồi cứu	Tuổi >60 là một yếu tố dự báo độc lập cho suy chức năng thận và tử vong
3	Denegri và cộng sự ⁹⁸ <i>Catheter Cardiovasc Interv</i>	2019	Tiền cứu	Phân tầng nguy cơ sau thủ thuật bằng cách sử dụng thang điểm ACEF-7 đơn giản dự đoán kết quả dài hạn tốt hơn đáng kể so với dùng thang điểm nguy cơ thông thường
4	Weinstein và Anderson ⁹⁹ <i>Adv Chronic Kidney Dis</i>	2010	Tổng quan	GFR duy trì ở mức khoảng 140 mL/phút/1,73 m ² cho đến thập kỷ thứ tư; sau đó GFR giảm khoảng 8 mL/phút/1,73 m ² mỗi thập kỷ sau đó
5	Fliser và cộng sự ¹⁰⁰ <i>Kidney Int</i>	1997	Tiền cứu	- GFR được bảo tồn khi tăng phân suất lọc trong trường hợp cơ mạch thận - Các bất thường chức năng thận liên quan đến tuổi được thấy rõ hơn trên bệnh nhân có nhiều bệnh đồng mắc
6	Delp và cộng sự ¹⁰¹ <i>J Physiol</i>	2008	Tiền cứu	- Suy giảm dẫn mạch phụ thuộc nội mô gây ra bởi tuổi già là do tín hiệu NO bị thay đổi cơ chế - Cơ chế thiếu hụt dẫn mạch liên quan đến tuổi qua trung gian dòng chảy đường như một phần là do hạn chế tính sinh khả dụng của BH4

ACEF: tuổi, creatinin và phân suất tổng máu; BH4: tetrahydrobiopterin; GFR: độ lọc cầu thận.

Nguồn: Morcos R, 2019⁷³.



Hình 9. Thay đổi sinh lý bệnh học của thận theo tuổi. Sự suy giảm dần dần NO dẫn đến sự co mạch của các tiểu động mạch vào và ra, tăng sự phát triển của tế bào gian mạch và xơ hóa và sự suy giảm chức năng thận không thể phục hồi. Nguồn: Bolignano D, 2014⁹⁶.

Độ lọc cầu thận được xác định bởi lưu lượng máu qua thận và tính thấm của hàng rào lọc cầu thận. Tuổi càng cao đi kèm với giảm lưu lượng huyết tương thận do tăng sức cản thành mạch của các tiểu động mạch ra (**Hình 9**)⁹⁶. Do đó, sự giảm lưu lượng huyết tương thận gây ra sự gia tăng tổng thể phân suất lọc. Tăng phân suất lọc dẫn đến tăng lọc mao mạch cầu thận, có thể làm tổn thương hàng rào lọc và dẫn đến tăng albumin niệu^{97,98}. Theo thời gian, những quá trình này dẫn đến sự dày lên của màng đáy cầu thận và tăng sinh gian mạch không thể đảo ngược⁹⁹. Sự suy giảm NO (một chất dẫn mạch ức chế sự phát triển của tế bào trung mô¹⁰²) cũng được thấy khi tuổi cao do stress oxy hóa và suy giảm L-arginin¹⁰¹.

Mức độ suy giảm GFR khác nhau giữa các nghiên cứu. Trong một tổng quan hệ thống, sự suy giảm hàng năm về eGFR dao động từ 0,4 đến 2,6 mL/phút/1,73 m² %⁹⁶. Tuy nhiên, hầu hết các nghiên cứu đều sử dụng eGFR để kiểm tra diễn tiến tự nhiên của chức năng thận. Trong một nghiên cứu của Fliser và cộng sự đã sử dụng phương pháp tiêu chuẩn vàng về thanh thải inulin, GFR của một nhóm tình nguyện viên khỏe mạnh với độ tuổi trung bình là 68 ± 7 tuổi thấp hơn 85% so với một nhóm tình nguyện viên khỏe mạnh tương tự với độ tuổi trung bình là 26 ± 3¹⁰⁰.

Sự giảm GFR theo tuổi và cơ bản về sinh lý bệnh cho việc suy giảm này làm tăng nguy cơ tổn thương thận cấp do những nguyên nhân khác.

6. CÁC YẾU TỐ NGUY CƠ TỔN THƯƠNG THẬN CẤP DO THUỐC CẢN QUANG

Việc xác định bệnh nhân có nguy cơ cao mắc CI-AKI có nghĩa là tỷ lệ nguy cơ/lợi ích của các lựa chọn điều trị được đưa ra để giải thích và chia sẻ với bệnh nhân, do đó, các chiến lược phòng ngừa trước thủ thuật cũng như quy trình theo dõi sau thủ thuật cần phải được thực hiện.

Bảng 4. Các loại thuốc cản quang

Loại		Thuốc	Độ thẩm thấu
Áp lực thẩm thấu cao	Ionic monomers	Iothalamate Diatrizoate Metrizoate	1.400-2.000
Áp lực thẩm thấu thấp	Nonionic Monomers Ionic dimer	Iohexol Ioversol Iopamidol Iopromide Ioglixate	600-800
Đồng áp lực thẩm thấu	Nonionic	Iodixanol Iotrolan	300

Nguồn: Do C, 2017¹⁰³.

Hầu hết thông tin về các yếu tố dự đoán của CI-AKI được lấy từ các nghiên cứu ở bệnh nhân trải qua các thủ thuật can thiệp mạch vành. Các yếu tố nguy cơ hoặc thúc đẩy của CI-AKI đã được xác định bao gồm: (1) các đặc điểm lâm sàng của bệnh nhân (eGFR 60 mL/phút/1,73 m², tuổi, đái tháo đường, thiếu máu, suy tim sung huyết, phân suất tống máu thất trái [LVEF] giảm); (2) bệnh cảnh lâm sàng (sốc, giảm thể tích tuần hoàn, thủ thuật khẩn cấp/cấp cứu, sử dụng đồng thời các thuốc gây độc cho thận, suy thận cấp do các nguyên nhân khác); và (3) các khía cạnh liên quan đến thủ thuật (sử dụng bóng đối xung động mạch chủ [IABP], liều lượng và loại thuốc cản quang (**Bảng 4**), đường vào động mạch)¹⁰³. Có thể thấy rằng sự hiện diện của nhiều yếu tố trên cùng một bệnh nhân sẽ làm tăng nguy cơ mắc CI-AKI. **Bảng 5** tóm tắt các yếu tố nguy cơ chính của CI-AKI¹⁰⁶.

Độ thẩm thấu, độ nhớt, thể tích và đường dùng của thuốc cản quang (**Bảng 4**) là các yếu tố quyết định chính của CI-AKI^{61,103}. Rõ ràng, nguy cơ xuất hiện CI-AKI cao hơn nhiều với các thuốc có áp lực thẩm thấu cao thể hệ thứ nhất. Hầu hết các ý kiến đều đồng thuận áp lực thẩm thấu cao có liên quan đến tổn thương thận cấp nhưng có một số ý kiến cho rằng độ nhớt quan trọng hơn áp lực thẩm thấu¹⁰³ vì nó làm thay đổi tính chất lưu biến (rheologic) của chất lỏng. Các nghiên cứu so sánh các thuốc có áp lực thẩm thấu thấp và đồng áp lực thẩm thấu cho thấy không có sự khác biệt về nguy cơ xuất hiện tổn thương thận cấp, do đó ủng hộ cho lý thuyết về độ nhớt hơn.

Các yếu tố quan trọng khác là thể tích thuốc cản quang được sử dụng, đường dùng và loại thủ thuật được thực hiện¹⁰⁴. Thể tích lớn hơn có xu hướng gây ra hiệu ứng thẩm thấu nhiều hơn, giảm GFR, thời gian ứ đọng trong ống thận lâu hơn và gây tổn thương trực tiếp cho tế bào ống thận¹⁰⁵. Tỷ lệ CI-AKI sau khi tiêm thuốc cản quang trong động mạch nhiều hơn so với tiêm tĩnh mạch. Chụp mạch (động mạch hoặc tĩnh mạch) chắc chắn có nguy cơ cao hơn nhiều so với chụp cắt lớp vi tính có cản quang¹⁰³.

CẤP CỨU CÁC BỆNH THƯỜNG GẶP Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Bảng 5. Các yếu tố nguy cơ chính của tổn thương thận cấp do thuốc cản quang

Các yếu tố liên quan bệnh nhân	Các yếu tố liên quan thủ thuật
Tuổi cao Có bệnh thận trước đó (bệnh thận mạn, tổn thương thận cấp chưa được ghi nhận hoặc tổn thương thận cấp trên nền bệnh thận mạn) Đái tháo đường, tăng đường huyết cấp tính Giảm thể tích tuần hoàn hiệu quả Suy tim sung huyết, phân suất tống máu giảm Thiếu máu Ghép thận Dùng các thuốc gây suy giảm huyết động học trên thận hoặc các thuốc gây độc cho thận đồng thời	Thể tích thuốc cản quang Đường dùng thuốc cản quang (đường động mạch so với đường tĩnh mạch) Loại thuốc cản quang (thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu cao so với thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp hoặc đồng áp lực thẩm thấu) Các thủ thuật lặp lại trong một cửa sổ thời gian hẹp (thủ thuật phức tạp, can thiệp mạch vành qua da nhiều lần)

Nguồn: Pistolesi V, 2018¹⁰⁶.

Bảng 6. Thang điểm nguy cơ bệnh thận do thuốc cản quang của Mehran

Các thông số	Điểm
Tụt huyết áp	5
Sử dụng bóng đối xung động mạch chủ	5
Suy tim sung huyết	5
Đái tháo đường	3
Thuốc cản quang	1 cho mỗi 100 mL
Tuổi >75	4
Creatinin huyết thanh >1,5 mg/dL	4
Thiếu máu	3
Độ lọc cầu thận ước tính <60 mL/phút/1,73 m ²	2
Điểm	Nguy cơ CI-AKI (%)
>6	7,5
6-10	14
11-16	26,1
>16	57,3

Nguồn: Mehran, 2005¹⁰⁷.

Tỷ lệ mắc CI-AKI tăng theo tuổi, bệnh thận từ trước, bệnh thận do đái tháo đường, sử dụng đồng thời các thuốc độc với thận, mất nước, huyết động không ổn định, thiếu máu và các nguyên nhân khác của giảm tưới máu thận. Vì những yếu tố này có liên quan đến dự trữ thận thấp, dùng thuốc cản quang thêm vào làm tăng nguy cơ bị tổn thương thận cấp.

Một số mô hình dự đoán đã được đề xuất để xác định bệnh nhân có nguy cơ CI-AKI⁶¹. Các mô hình này có kết hợp nhiều yếu tố bao gồm bệnh nhân, thủ thuật và các yếu tố liên quan đến thuốc cản quang, tổng hợp thành một điểm số sau cùng để dự đoán nguy cơ⁶¹. Các tác giả đã xây dựng mô hình bằng cách sử dụng một số lượng lớn bệnh nhân trải qua can thiệp mạch vành. Một mô hình do Mehran và cộng sự đề xuất được trình bày trong **Bảng 6**¹⁰⁷. Mặc dù không được sử dụng rộng rãi nhưng chúng khá hữu ích trong dự đoán tổn thương thận cấp trên những bệnh nhân được can thiệp mạch vành. Một số mô hình dự đoán khác được trình bày trong **Bảng 7**.

Bảng 7. Một số mô hình dự đoán nguy cơ tổn thương thận cấp do thuốc cản quang

Tác giả (năm)	Dân số	Các biến được đưa vào trong các mô hình	Điểm	Phân tầng nguy cơ (tổng điểm)
Bartholemew và cộng sự (2004) ¹⁰⁸	Cận thiệp mạch vành tại một bệnh viện	Bệnh thận mạn Đặt IABP Cấp cứu Đái tháo đường Suy tim Tăng huyết áp Bệnh động mạch ngoại biên Thể tích cản quang >260 mL	2 2 2 1 1 1 1 1	Thấp (≤ 4) Trung bình (5-6) Cao (7-8) Rất cao (9-11)
Chen và cộng sự (2014) ¹⁰⁹	Cận thiệp mạch vành tại một bệnh viện	Tuổi >75 Nhồi máu cơ tim Đái tháo đường Hạ huyết áp Phân suất tổng máu thất trái $\leq 45\%$ Thiếu máu Độ lọc cầu thận <60 mL/phút HDL giảm <1 mmol/L Cận thiệp mạch vành khẩn cấp	4 5 4 6 4 3 7 3 3	Thấp (≤ 7) Trung bình (8-12) Cao (13-16) Rất cao (≥ 17)
Gao và cộng sự (2014) ¹¹⁰	Chụp hoặc cận thiệp mạch vành tại một bệnh viện	Tuổi >60 Tăng huyết áp Nhồi máu cơ tim Suy tim Đặt IABP Bệnh thận mạn Thể tích thuốc cản quang	2 2 2 2 4 1-6 1-3	Thấp (0-4) Trung bình (5-8) Cao (9-11) Rất cao (≥ 12)
Lin và cộng sự (2017) ¹¹¹	Chụp hoặc cận thiệp mạch vành tại một bệnh viện	Tuổi >75 tuổi Creatinin huyết thanh >1,5 mg/dL Hạ huyết áp Đặt IABP	1 1 1 1	Thấp (0) Trung bình (1-2) Cao (≥ 3)
Sukrisd và cộng sự (2019) ¹¹²	Cận thiệp mạch vành tại một bệnh viện	Phân suất tổng máu thất trái <40% Bệnh ba nhánh mạch vành Đặt IABP	2 1 3	Thấp (0-2) Trung bình (3-6)
Ni và cộng sự (2017) ¹¹³	Chụp mạch vành tại một bệnh viện	Tuổi >75 Hạ huyết áp Nhồi máu cơ tim cấp Creatinin huyết thanh $\geq 1,5$ mg/dL Suy tim sung huyết	1 2 1 2 1	Thấp (0-1) Trung bình (2-3) Cao (≥ 4)
Duan và cộng sự (2017) ¹¹⁴	Chụp hoặc cận thiệp mạch vành tại một bệnh viện	Tuổi >75 NT-proBNP >1.500 pg/mL hs-CRP >7 mg/l Creatinin huyết thanh >1,5 mg/dL Cận thiệp mạch vành qua da tiên phát	8 8 9 7 4	Thấp (0-1) Trung bình (2-3) Cao (≥ 4)
Mô hình dựa trên trí tuệ nhân tạo				
Gurm và cộng sự (2013) ¹¹⁵	Cận thiệp mạch vành tại 46 bệnh viện	15 biến đã được chọn và thang điểm nguy cơ được tính bằng công cụ tính toán để sử dụng https://bmc2.org/calculators/cin		Thấp (<1%) Trung bình (1-7%) Cao ($>7\%$)

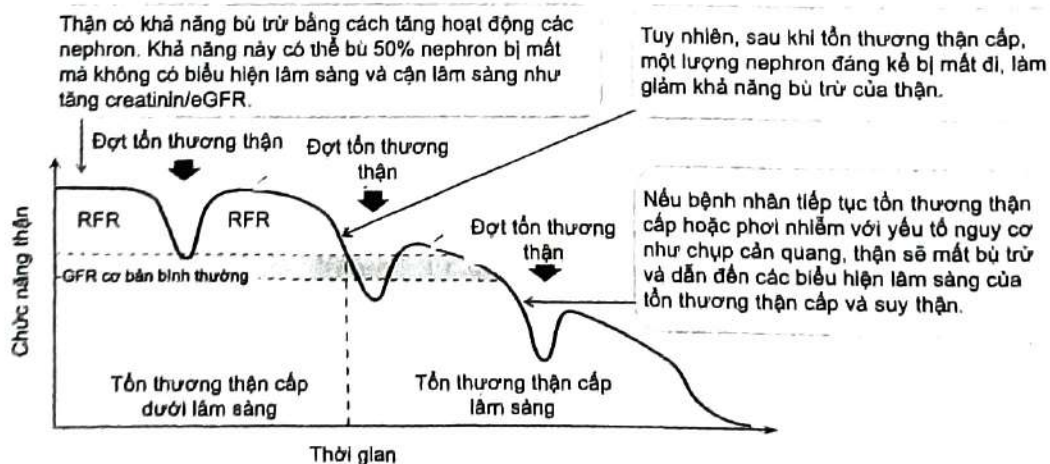
IABP: bóng đối xung động mạch chủ.

7. DỰ HẬU NGẮN HẠN VÀ DÀI HẠN CỦA TỒN THƯƠNG THẬN CẤP DO THUỐC CẢN QUANG

CI-AKI có liên quan đến cả dự hậu bất lợi ngắn hạn và dài hạn. Nhiều nghiên cứu đã cho thấy bệnh nhân bị CI-AKI có nguy cơ tử vong cao hơn hoặc thời gian nằm viện kéo dài và các biến cố tim mạch sớm hoặc muộn, đặc biệt là sau can thiệp mạch vành qua da¹¹⁶. Sau thông tim, tỷ lệ tử vong nội viện và tử vong trong 1 năm tăng gấp 2 đến 5 lần ở những bệnh nhân bị CI-AKI so với nhóm chứng¹¹⁷. Ngoài ra, trong một thử nghiệm quy mô lớn liên quan đến bệnh nhân STEMI, kết quả cho thấy CI-AKI sau can thiệp mạch vành qua da tiên phát có liên quan đến dự hậu trên tim mạch và xuất huyết ngắn hạn và dài hạn xấu hơn bao gồm tử vong trong 3 năm theo dõi¹¹⁸. Tuy nhiên, do sự tương tác gây nhiễu của các yếu tố nguy cơ và các bệnh đi kèm khác ở những bệnh nhân trải qua các thủ thuật phức tạp, những phát hiện này không chứng minh được mối quan hệ nhân quả trực tiếp giữa CI-AKI và các kết cục chính.

Trong mọi trường hợp, mức độ nghiêm trọng của CI-AKI dường như liên quan chặt chẽ đến các kết cục lâm sàng chính. Thật vậy, đã có nghiên cứu cho thấy tử vong nội viện là 7,1% ở bệnh nhân CI-AKI ít nghiêm trọng hơn và 35,7% ở bệnh nhân tổn thương thận cấp cần phải lọc máu¹¹⁹. Hơn nữa, trong một phân tích hồi cứu bao gồm 27.608 bệnh nhân được điều trị can thiệp mạch vành, sự gia tăng creatinin huyết thanh tương đối hoặc tuyệt đối lớn hơn có liên quan đến những nguy cơ dự hậu lâm sàng bất lợi, chẳng hạn như tử vong nội viện 30 ngày và thời gian nằm viện¹²⁰.

Dữ liệu về mối liên quan giữa CI-AKI và nguy cơ tiến triển thành bệnh thận mạn còn rất ít. Sau can thiệp mạch vành, bệnh thận mạn tiến triển giai đoạn 4-5 đã được ghi nhận khoảng 0,3% ở những bệnh nhân có eGFR >30 mL/phút và bệnh thận mới được chẩn đoán trong vòng 6 tháng kể từ lúc làm thủ thuật xảy ra ở khoảng 0,9% ở bệnh nhân có eGFR ban đầu >60 mL/phút¹²¹. Tỷ lệ này cao hơn so với tỷ lệ mắc bệnh thận mạn ước tính hàng năm trong dân số chung¹²². Ở bệnh nhân bị CI-AKI cần lọc máu, chỉ một tỷ lệ nhỏ (0,4-3,1%) không phục hồi được chức năng thận và phụ thuộc vào lọc máu^{121,123,124}. Trong mọi trường hợp, nên hướng dẫn bệnh nhân đến bác sĩ chuyên khoa Thận sau các đợt CI-AKI, đặc biệt là sau can thiệp mạch vành.



Hình 10. Ảnh hưởng trên chức năng thận do tổn thương thận cấp theo thời gian. eGFR: độ lọc cầu thận ước đoán; RFR: dự trừ chức năng thận. Nguồn: Sharma A, 2014¹²⁵.

Tổn thương thận cấp do thuốc cản quang thường gây hậu quả lâu dài cho bệnh nhân. Tóm tắt diễn tiến của tổn thương thận cấp được trình bày trong **Hình 10**¹²⁵.

8. ĐẶC ĐIỂM LÂM SÀNG VÀ CÁC DẤU ẤN SINH HỌC MỚI TRONG DỰ ĐOÁN NGUY CƠ TỔN THƯƠNG THẬN CẤP DO THUỐC CẢN QUANG

8.1. Đặc điểm lâm sàng của tổn thương thận cấp do thuốc cản quang

Khám lâm sàng rất hữu ích để loại trừ các nguyên nhân khác gây ra bệnh thận cấp, chẳng hạn như suy tim (các dấu hiệu đặc trưng bao gồm ngón chân xanh và tím bầm dạng lưới) hoặc viêm thận mô kẽ do thuốc (thường kèm với phát ban điển hình). Bệnh nhân có thể có bằng chứng về suy giảm thể tích hoặc có thể bị suy tim mất bù.

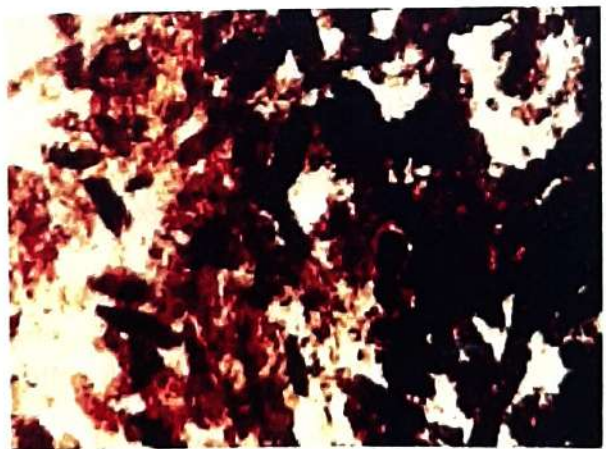
Đặc điểm lâm sàng của CI-AKI thường có biểu hiện như sau:

(1) **Tăng creatinin huyết thanh sớm, nhẹ:** sự gia tăng creatinin huyết thanh thường được quan sát thấy trong vòng 24 đến 48 giờ sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang có i-ốt và thường là nhẹ. Creatinin huyết thanh thường bắt đầu giảm về mức cơ bản trong vòng 3 đến 7 ngày sau tiếp xúc với thuốc^{126,127}.

(2) **Không thiếu niệu:** vì tổn thương thận cấp thường nhẹ, nên hầu hết bệnh nhân đều không thiếu niệu, nếu có xảy ra thường xuất hiện ngay sau khi làm thủ thuật. Thiếu niệu và tăng creatinin đáng kể hơn có thể thấy khi bị tổn thương thận cấp nặng hoặc tổn thương thận cấp xuất hiện trên những bệnh nhân mắc bệnh thận mạn từ trung bình đến nặng^{127,128}.

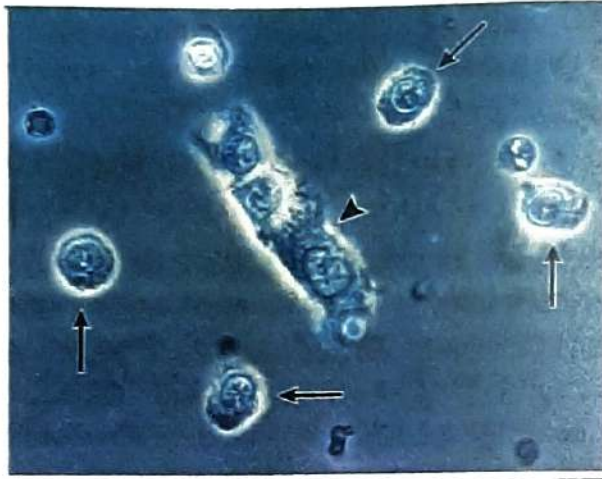
(3) **Cặn lắng trong nước tiểu phù hợp với hoại tử ống thận cấp tính:** xét nghiệm cặn lắng trong nước tiểu có thể tìm thấy những dấu hiệu kinh điển của tình trạng hoại tử ống thận cấp bao gồm cả trụ hạt màu nâu bùn (**Hình 11**), trụ tế bào biểu mô và tế bào biểu mô ống thận tự do (**Hình 12**). Tuy nhiên, khi không có các dấu hiệu này cũng không loại trừ khả năng bị tổn thương thận cấp liên quan đến thuốc cản quang.

Các biểu hiện khác của giảm GFR cũng có thể gặp như tăng kali máu, toan chuyển hóa và tăng phosphate máu.



Hình 11. Trụ hạt màu nâu bùn. Cặn nước tiểu cho thấy nhiều trụ hạt màu nâu bùn. Những phát hiện này gợi ý nhiều đến tình trạng hoại tử ống thận cấp tính ở một bệnh nhân bị tổn thương thận cấp. Nguồn: Michael RR¹²⁹.

CẤP CỨU CÁC BỆNH THƯỜNG GẶP Ở NGƯỜI CAO TUỔI



Hình 12. Trụ tế bào biểu mô ống thận. Hình này cho thấy các tế bào ống thận (mũi tên) được tìm thấy trong nước tiểu, cùng với một mảnh của trụ tế bào biểu mô ống thận (đầu mũi tên). Các tế bào hình ống được đặc trưng bởi một nhân trung tâm và nhiều hạt tế bào chất. *Nguồn: Michael RR¹²⁹.*

Các bệnh cảnh khác cần xem xét chẩn đoán phân biệt với bệnh thận do thuốc cần quang bao gồm:

Suy thận do truyền tắc xơ vữa: xảy ra hơn 1 tuần sau khi dùng thuốc cần quang; được biểu hiện bằng ngón chân xanh (**Hình 13**), tím bầm dạng lưới (**Hình 14**), tăng bạch cầu ái toan thoáng qua, bệnh kéo dài và khả năng hồi phục thấp hơn so với khi bị CI-AKI.



Hình 13. Ngón chân xanh. Ngón chân xanh là một biểu hiện kinh điển của sự truyền tắc xơ vữa ngoại biên từ các nguồn động mạch gần (ví dụ, động mạch chủ); các mạch chân thường bình thường. Bệnh nhân

này có tiền sử 30 năm mắc bệnh đái tháo đường típ 1 và bệnh mạch máu ngoại biên nặng với biểu hiện đau và đổi màu bàn chân. Vi truyền tắc cholesterol từ động mạch chủ được nghi ngờ là nguyên nhân. *Nguồn: Michael RR¹²⁹.*



Hình 14. Tím bầm dạng lưới. Một mạng lưới mạch máu dạng lưới, màu đỏ-xanh hiện diện ở chân. *Nguồn: Michael RR¹²⁹.*

Tổn thương thận cấp (bao gồm tăng ure huyết trước và sau thận): bệnh nhân có thể liên quan đến mất dịch do lợi niệu tích cực, nghiêm trọng hơn nếu thiếu dịch từ trước; tổn thương thận cấp thường là thiếu niệu và thời gian phục hồi được dự đoán trong 2-3 tuần.

Viêm thận mô kẽ cấp tính (sốt, phát ban da và tăng bạch cầu ái toan): bệnh nhân có thể có bạch cầu ái toan trong nước tiểu. Viêm thận thường do các loại thuốc như penicillin, cephalosporin và thuốc kháng viêm không steroid (NSAID).

Hoại tử ống thận cấp: thiếu máu cục bộ do nguyên nhân trước thận: độc tố nội sinh chẳng hạn như hemoglobin, myoglobin và các chuỗi nhẹ; chất độc ngoại sinh chẳng hạn như thuốc kháng sinh, thuốc hóa trị liệu, dung môi hữu cơ và kim loại nặng.

8.2. Các dấu ấn sinh học mới trong dự đoán tổn thương thận cấp do thuốc cản quang

Thường có sự chậm trễ 24-48 giờ giữa thời gian tiếp xúc với thuốc cản quang và sự thay đổi creatinin huyết thanh. Sự chậm trễ này làm cho creatinin trở thành một chỉ số muộn về sự thay đổi chức năng thận. Do đó, yêu cầu có các dấu ấn tổn thương thận nhạy cảm hơn được đặt ra. Trên thực tế, một số dấu ấn sinh học của tổn thương ống thận đã được đánh giá.

Có khả năng tổn thương thận bắt đầu ngay sau khi dùng thuốc cản quang và các dấu ấn sinh học nhạy cảm có thể phát hiện tổn thương thận rất sớm¹³⁰ và do đó nhiều nỗ lực đã được thực hiện trong những năm gần đây để xác định các dấu ấn sinh học đặc biệt, sớm để cho phép chẩn đoán sớm tổn thương thận cấp và hy vọng cải thiện dự hậu cho bệnh nhân¹³¹. Thuật ngữ dấu ấn sinh học (hoặc dấu hiệu sinh học) đã được định nghĩa là bất kỳ chất, cấu trúc hoặc quá trình nào hoặc các sản phẩm của nó có thể được đo lường trong cơ thể và ảnh hưởng hoặc dự đoán tỷ lệ kết cục hoặc bệnh tật¹³², trong khi Nhóm Công tác về Định nghĩa Dấu ấn Sinh học của Viện Y tế Quốc gia đã xác định dấu ấn sinh học như một đặc tính được đo lường khách quan và được đánh giá như một chỉ số của các quá trình sinh lý, bệnh lý hoặc kết quả của điều trị¹³².

Một đặc điểm mong muốn của bất kỳ dấu ấn sinh học là có độ nhạy, có thể định lượng được và có thể được phân tích nhanh chóng để cho phép đưa ra các quyết định lâm sàng (can thiệp) kịp thời. Ngoài ra, nó cũng sẽ có lợi nếu dấu ấn sinh học có thể đưa ra tiên lượng và kiểm tra hiệu quả của bất kỳ phương pháp điều trị nào. Về mặt này, kiến thức về cơ chế hoặc sinh lý bệnh của tình trạng bệnh là rất quan trọng để xác định các dấu ấn sinh học liên quan đến bệnh sẽ cung cấp thông tin về sự tiến triển của bệnh và hiệu quả của bất kỳ phương pháp điều trị nào được chứng minh bằng sự thay đổi mức độ của dấu ấn sinh học. Tính cấp thiết đối với các dấu ấn sinh học mới trong tổn thương thận được nhấn mạnh khi người ta thấy rằng khi creatinin huyết thanh thay đổi có ý nghĩa thì có thể 50% nephron đã bị thương¹³³.

Các dấu ấn sinh học được nghiên cứu có thể là một biểu hiện của rối loạn chức năng thận, tức là sự thay đổi GFR (ví dụ: creatinin huyết thanh, Cys-C và microalbumin niệu) hoặc hậu quả của suy giảm chức năng ống thận (ví dụ, N-acetyl- β -d-glucosaminidase [NAG]) hoặc các protein được phóng thích do tổn thương thận (ví dụ: phân tử tổn thương thận-1 [KIM-1], lipocalin liên quan với gelatinase của bạch cầu trung tính [NGAL] và IL-18). **Hình 15** cho thấy các vị trí nguồn gốc của một số dấu ấn sinh học tiềm năng này trong nephron thận¹³⁴.

Các đặc điểm của một dấu ấn sinh học lý tưởng đã được trích dẫn bởi nhiều tác giả và các đặc điểm này được trình bày trong **Bảng 8**¹³⁴. Vì các đặc điểm lâm sàng và điều trị CI-AKI cũng giống như đối với tổn thương thận cấp do các nguyên nhân khác nên các dấu ấn sinh học được nghiên cứu để dự đoán sớm các các loại tổn thương thận cấp cũng có thể được áp dụng để dự đoán CI-AKI^{135,136}.

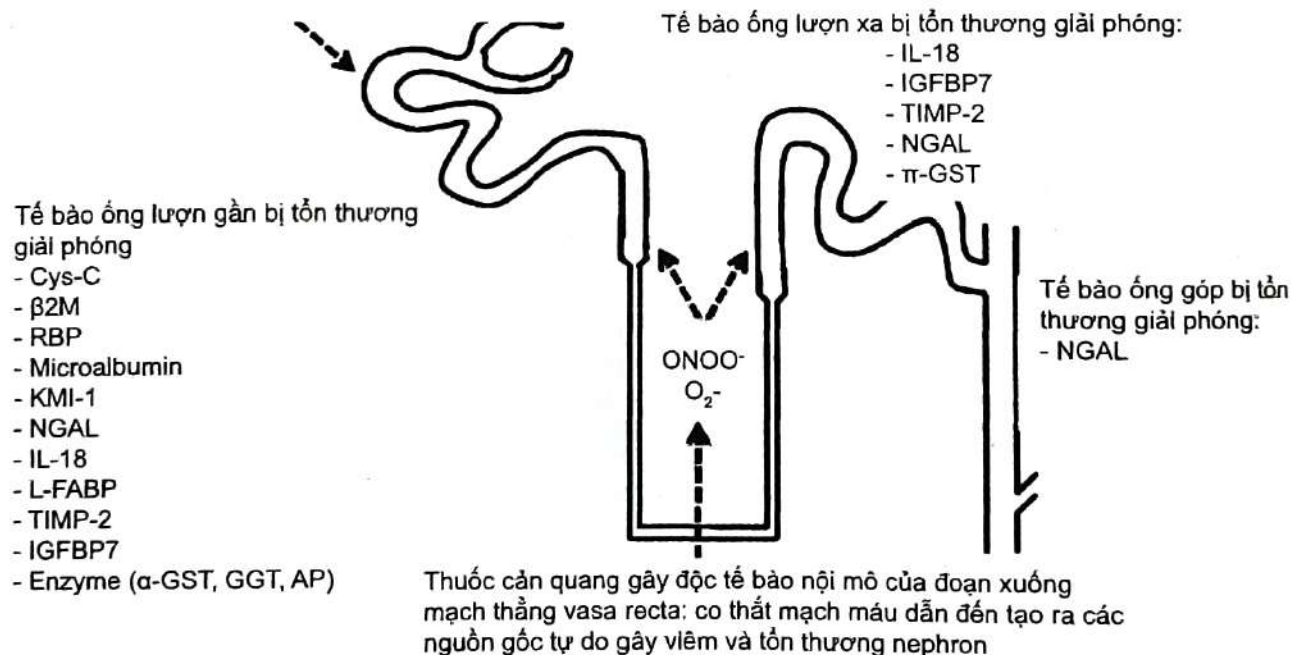
CẤP CỨU CÁC BỆNH THƯỜNG GẶP Ở NGƯỜI CAO TUỔI

Bảng 8. Các đặc điểm mong muốn của các dấu ấn sinh học tiềm năng của CI-AKI

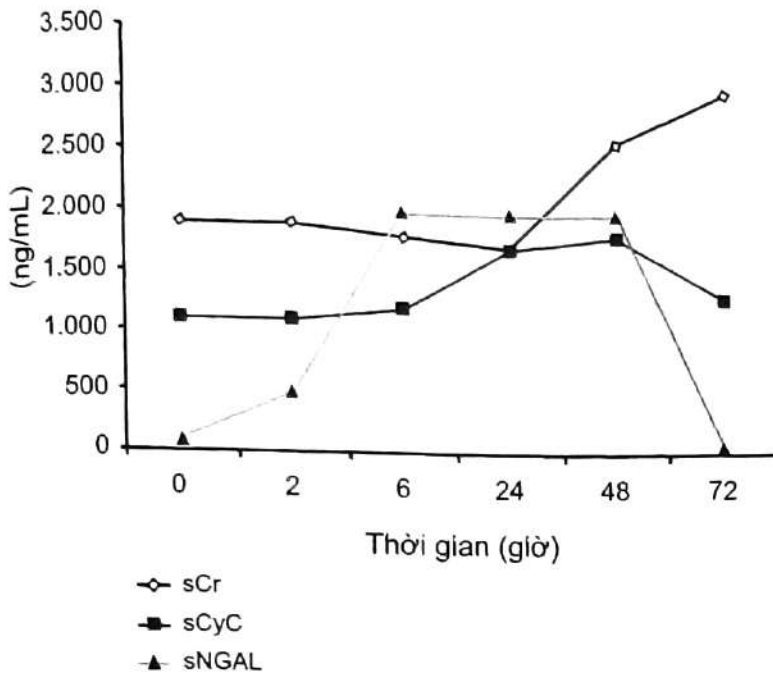
Dễ dàng và đơn giản để đo lường và nhất quán trong các lần đo lặp lại
Có thể điều chỉnh được độ nhạy đo lường
Cung cấp kết quả nhanh chóng cụ thể cho tổn thương
Xác định vị trí nguồn gốc tổn thương
Cho phép chẩn đoán tổn thương thận cấp do thuốc cản quang, phân biệt được với tăng ure huyết trước thận và bệnh thận mạn
Có thể dự đoán hoặc ít nhất ước tính thời gian khởi phát CI-AKI
Đưa ra một dấu hiệu về mức độ nặng của tổn thương và phân biệt được giữa chức năng bình thường và bất thường
Dự đoán kết quả của tổn thương thận liên quan đến phục hồi/yêu cầu phải lọc máu/tỷ lệ tử vong
Cho phép can thiệp lâm sàng sớm nếu cần và theo dõi hiệu quả của can thiệp
Tiết kiệm chi phí
Có thể đo được ở dạng dịch sinh học với mẫu bệnh phẩm có thể được lấy một cách dễ dàng

Nguồn: Andreucci M, 2016¹³⁴.

Thuốc cản quang gây độc trực tiếp tế bào ống thận: tổn thương màng tế bào, chết theo chương trình, viêm, phá hủy DNA, tạo gốc oxy hóa



Hình 15. Hình minh họa độc tính của thuốc cản quang gây ra trên các nephron và vị trí nguồn gốc của các dấu ấn sinh học. IL-18: interleukin-18, IGFBP7: insulin-like growth factor-binding protein 7, TIMP-2: tissue inhibitor of metalloproteinases-2, NGAL: neutrophil gelatinase-associated lipocalin, π -GST: pi-glutathione S-transferase, NAG: N-acetyl- β -d-glucosaminidase, Cys-C: cystatin C, β 2 m: β 2-microglobulin; RBP: retinol-binding protein, KIM-1: kidney injury molecule-1, L-FABP: L-type fatty acid-binding protein; α -GST: alpha-glutathione S-transferase, GGT: gamma-glutamyl transpeptidase, AP: alkaline phosphatase. Nguồn: Andreucci M, 2016¹³⁴.



Hình 16. Động học của các dấu ấn sinh học trong tổn thương thận cấp do thuốc cản quang. Creatinin huyết thanh (sCr) ("tiêu chuẩn vàng" của chức năng thận) thường tăng lên ở 48-72 giờ sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang. Cystatin C trong huyết thanh (sCyC) (một dấu ấn nhạy cảm hơn của chức năng thận) tăng lên trong vòng 24 giờ sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang. Lipocalin liên quan với gelatinase của bạch cầu trung tính trong huyết thanh (NGAL) (một dấu ấn của tổn thương thận) bắt đầu tăng lên sau 6 giờ sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang.

Nguồn: Briguori C, 2014¹³⁷.

Dấu ấn sinh học được khảo sát nhiều nhất để chẩn đoán CI-AKI là NGAL. Nồng độ NGAL trong huyết thanh (sNGAL) và/hoặc nồng độ NGAL trong nước tiểu (uNGAL) đã được chứng minh dự đoán tổn thương thận cấp trên các trường hợp lâm sàng khác nhau¹³⁸⁻¹⁴¹, bao gồm cả CI-AKI¹⁴²⁻¹⁴⁴. Nhìn chung, NGAL được coi là một công cụ hữu ích tiềm năng cho cả chẩn đoán và tiên lượng sớm (trong vòng vài giờ) (dự đoán thời gian bắt đầu điều trị thay thế thận và tỷ lệ tử vong trong bệnh viện) của tổn thương thận cấp^{145,146}. Một ví dụ điển hình về động học của sNGAL (dấu hiệu tổn thương thận), sCr và sCyC (dấu hiệu thay đổi chức năng) được trình bày trong **Hình 16**¹³⁷.

Kể từ khi được mô tả vào năm 2005, rất nhiều dữ liệu khoa học đã được thu thập liên quan đến cấu trúc và chức năng của renalase¹⁴⁷. Renalase là một flavoprotein (342 axit amin; khối lượng phân tử: 38 kDa) được mã hóa bởi gen RNLS nằm trên nhiễm sắc thể 10q23, biểu hiện chủ yếu ở các ống lượn gần, cơ tim, cơ xương, não và ruột non^{147,148}. Trong số 4 biến thể, chỉ có thể phát hiện được dạng renalase 1 trong máu người¹⁴⁹. Vai trò quan trọng của renalase bao gồm kiểm soát huyết áp bằng cách phân hủy catecholamin trong tuần hoàn thành aminochromes, cả trong máu và nước tiểu¹⁵⁰. Renalase tham gia vào quá trình chu chuyển catecholamin ở ống thận và nước tiểu. Nó không chỉ được tiết ra ở các tế bào ống lượn gần và cầu thận mà còn có tác động mạnh mẽ đến việc điều hòa nồng độ natri và phosphat trong huyết tương. Đồng thời, renalase niệu được chứng minh là không phụ thuộc vào tình trạng thận chức năng¹⁵¹. Tuy nhiên, trong bệnh cảnh thiếu máu cục bộ thận cấp tính, nồng độ renalase trong nước tiểu giảm thoáng qua trong vòng 1 giờ đầu tiên sau biến cố thiếu máu cục bộ và sau đó trở về mức ban đầu¹⁵². Trong trường hợp thiếu máu cục bộ thận kéo dài trên toàn bộ thận, nồng độ renalase trong nước tiểu sẽ giảm nặng và kéo dài, điều này có thể cho thấy tiềm năng renalase trong nước tiểu được sử dụng để làm một dấu hiệu của tổn thương thận cấp¹⁵².

9. DỰ PHÒNG VÀ ĐIỀU TRỊ TỔN THƯƠNG THẬN CẤP DO THUỐC CẢN QUANG

Chiến lược dự phòng hiệu quả và điều trị tích cực là chìa khóa để giảm tỷ lệ mắc CI-AKI (Bảng 9).

Bảng 9. Các chiến lược dự phòng CI-AKI

1. Giảm độc tính tế bào trực tiếp của thuốc cản quang 1.1. Sử dụng thuốc cản quang hợp lý: - Chọn lựa loại thuốc cản quang tối ưu dựa trên tình trạng bệnh nhân (thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp/thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu) - Thay thế thuốc cản quang có i-ốt không gây độc cho thận (chụp mạch với CO₂, OCT dựa trên dextran) - Giảm thể tích thuốc cản quang - Tránh chụp mạch nếu có thể (thay thế bằng IVUS và MRA) 1.2. Bù nước dựa vào cá thể hóa được khuyến cáo - Bù nước dựa trên áp lực tĩnh mạch trung tâm (CVP) - Bù nước dựa trên áp lực cuối tâm trương của thất trái (LVEDP) - Bù nước dựa trên phân tích vector trở kháng sinh học (BIVA) - Hệ thống RenalGuard
2. Cải thiện tình trạng thiếu máu cục bộ thận do thuốc cản quang - Thuốc đối kháng thụ thể adenosin, theophyllin cho thấy tác dụng có lợi - KHÔNG có chất gây độc thận, sildenafil và tadalafil cho thấy tác dụng có lợi - Thuốc chẹn kênh canxi, amlodipin cho thấy tác dụng có lợi - Prostaglandin, iloprost cho thấy tác dụng có lợi - Không có lợi ích chính xác của các thuốc dẫn mạch khác
3. Các chất chống oxy hóa - KHÔNG khuyến cáo sử dụng thường quy NAC và natri bicarbonate - Các chất chống oxy hóa mới khác vẫn đang được nghiên cứu thêm
4. Các chiến lược khác - Nên dùng statin liều cao - Áp dụng RIPC còn đang tranh luận

Nguồn: Zhang F, 2020¹⁵³.

9.1. Thuốc cản quang***Thế tích thuốc cản quang***

Do độc tính trực tiếp của thuốc cản quang chủ yếu phụ thuộc vào các đặc tính hóa lý của thuốc cản quang, các bác sĩ lâm sàng nên lựa chọn thuốc cản quang cẩn thận, đặc biệt đối với những bệnh nhân có nguy cơ cao. Các nguyên tắc áp dụng đối với thuốc cản quang bao gồm chọn thuốc cản quang có i-ốt ít độc hại hơn và hạn chế thể tích dùng.

Như đã thảo luận ở trên, mối liên hệ giữa thể tích thuốc cản quang và nguy cơ CI-AKI đã được ghi nhận rõ ràng. Vì lý do này, thể tích thuốc cản quang đã được đưa vào như một yếu tố nguy cơ có thể thay đổi được trong các công cụ đánh giá nguy cơ chính cho CI-AKI. Do đó, bất kể ước tính nguy cơ ở từng bệnh nhân, cần thực hiện mọi nỗ lực để tối ưu hóa các quy trình chẩn đoán và can thiệp, với mục đích là hạn chế thể tích thuốc cản quang, đồng thời tránh thực hiện nhiều thủ thuật trong một cửa sổ thời gian hẹp. Tỷ lệ thể tích thuốc cản quang trên độ thanh thải creatinin (CV/CrCl) >2 đã được xác định là một yếu tố dự báo độc lập của CI-AKI ở những bệnh nhân có eGFR <30 mL/phút/1,73 m²¹⁵⁴. Trên những bệnh

nhân như vậy, $CV/CrCl < 1$ là lý tưởng để giảm thiểu nguy cơ CI-AKI^{155,156}. Theo tác giả Cigarroa và cộng sự, thể tích thuốc cản quang tối đa có thể sử dụng được tính bằng công thức: $[5 \times \text{trọng lượng cơ thể tính bằng kg (tối đa 300 mL)}] / \text{Creatinin huyết thanh (mg/dL)}$ ¹⁵⁷. Tỷ lệ $CV/CrCl > 3,7$ là một điểm cắt có độ nhạy và độ đặc hiệu tốt để xác định bệnh nhân có nguy cơ tiến triển CI-AKI trong 24 giờ sau thủ thuật trên dân số 3.179 bệnh nhân trải qua PCI¹⁵⁸. Các tác giả khác đã đề xuất mức giới hạn thấp hơn ($CV/CrCl < 2,7$) cho bệnh nhân cao tuổi trải qua thủ thuật TAVI¹⁵⁹.

Duffy và cộng sự đã phát triển một kỹ thuật mới gọi là hút xoang vành (coronary sinus aspiration) để lấy thuốc cản quang ra khỏi xoang vành trong quá trình chụp mạch vành với dụng cụ hút khá công kênh¹⁶⁰. Tính khả thi và hiệu quả của kỹ thuật này đã được đánh giá ở 26 bệnh nhân suy thận (eGFR 15-60 mL/phút/1,73 m²) được chụp mạch vành hoặc PCI. Kết quả cho thấy hút xoang vành làm giảm được thể tích thuốc cản quang sử dụng khoảng $32 \pm 3\%$ và làm giảm độc tính trên thận của thuốc cản quang, bằng chứng là eGFR không có những thay đổi đáng kể ($41,8 \pm 2,2$ đến $41,1 \pm 2,3$ mL/phút/1,73 m²). Xem xét tính khả thi và hạn chế của dụng cụ hút, Diab và cộng sự đã điều chỉnh một ống thông tắc qua bóng do Danenberg phát triển bằng cách sử dụng một sheath (đường kính trong 8,0 đến 8,5 F) để ổn định bóng trong xoang vành^{161,162}. Trong một nghiên cứu tiền cứu bao gồm 43 bệnh nhân đái tháo đường típ 2 và suy thận (SCr từ 1,5 đến 3,0 mg/dL) được chụp động mạch vành, các tác giả đã chứng minh rằng hút xoang vành làm giảm đáng kể $39,35 \pm 10,47\%$ thể tích thuốc cản quang và giảm tỷ lệ mắc CI-AKI ở những bệnh nhân được chụp mạch vành chương trình (5,5% so với 36,0%, $p < 0,03$)¹⁶². Tuy nhiên, thời gian thủ thuật kéo dài đáng kể làm tăng những thách thức về thủ thuật và do đó làm hạn chế tính phổ biến của nó. Cho đến khi các thử nghiệm lâm sàng chất lượng cao hơn với cỡ mẫu lớn hơn nhằm đến kỹ thuật này được thực hiện thì hiện tại tính khả thi của hút xoang vành để giảm thể tích thuốc cản quang vẫn còn chưa rõ ràng.

Việc giảm thiểu thể tích thuốc cản quang cũng có thể đạt được bằng một dụng cụ điều chỉnh thuốc bằng tay có tính khả thi và an toàn hơn, được gọi là hệ thống AVERT¹⁶³. Hiệu quả của hệ thống AVERT trong chụp mạch vành chẩn đoán lần đầu tiên được đánh giá trong một nghiên cứu ngẫu nhiên có đối chứng bao gồm 96 bệnh nhân. Kết quả của nghiên cứu cho thấy hệ thống AVERT làm giảm một cách hiệu quả 41% thể tích thuốc cản quang được sử dụng và hình ảnh mạch có thể chấp nhận được¹⁶⁴. Tuy nhiên, tỷ lệ mắc CI-AKI không được đánh giá trong nghiên cứu này. Sau đó, Mehran và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu tiền cứu đa trung tâm lớn hơn bao gồm 578 bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận (eGFR 20-60 mL/phút/1,73 m²) và có thêm ít nhất hai yếu tố nguy cơ CI-AKI trên những bệnh nhân được chụp mạch vành hoặc PCI. Trong nghiên cứu này, 292 bệnh nhân được chọn ngẫu nhiên để được bổ sung dịch cùng với hệ thống AVERT trong suốt thủ thuật và được so sánh với 286 bệnh nhân chỉ được bổ sung dịch. Phân tích cho thấy việc sử dụng hệ thống AVERT làm giảm 15,5% thể tích thuốc cản quang cho tất cả các thủ thuật ($85,6 \pm 50,5$ mL so với $101,3 \pm 71,1$ mL, $p < 0,02$) và 22,8% (114 ± 55 mL so với 147 ± 81 mL, $p < 0,001$) đối với bệnh nhân được PCI. Ngoài ra, chất lượng hình ảnh khi sử dụng hệ thống AVERT được chứng minh là chấp nhận được. Tuy nhiên, hệ thống AVERT không làm giảm tỷ lệ CI-AKI (27,0% so với 26,6%, $p < 0,70$), có thể do thể tích thuốc cản quang giảm chưa được nhiều¹⁶⁵.

Ali và cộng sự¹⁷⁴ đề xuất một quy trình khá phức tạp để thực hiện PCI mà không dùng thuốc cản quang ở 31 đối tượng với eGFR trung bình là 16 ± 8 mL/phút/1,73 m² ở thời điểm một vài ngày sau khi chụp mạch vành với thể tích thuốc cản quang tối thiểu (trung bình 13 mL). Thủ thuật được thực hiện dựa trên hình ảnh IVUS cũng như test đánh giá chức năng sinh lý mạch vành và lập bản đồ dựng hình mạch máu. Phân suất dự trữ lưu lượng và dự trữ lưu lượng mạch vành được ghi nhận lúc ban đầu để xác định chức năng sinh lý của các tổn thương và sau khi đặt stent để đánh giá kết quả cuối cùng. IVUS được sử dụng để xác định đoạn gần và xa của tổn thương, hướng dẫn lựa chọn stent, nong lại sau đặt stent và để xác định kết quả cuối cùng. Cách tiếp cận này dẫn đến PCI thành công, không có biến cố tim mạch bất lợi nặng và bảo tồn chức năng thận mà không cần điều trị thay thế thận trong thời gian theo dõi 79 ngày (khoảng tứ phân vị 33-207 ngày) ở tất cả bệnh nhân.

So với IVUS, chụp cắt lớp quang học nội mạch (OCT) với độ phân giải cao và xác định rõ đặc điểm cấu trúc của các tổn thương (ví dụ: canxi). Tuy nhiên, OCT yêu cầu máu phải được đuổi ra khỏi lòng mạch trong quá trình ghi nhận, điều này thường đạt được với thuốc cản quang. Tính khả thi của việc thực hiện OCT có thể được thực hiện bằng sử dụng một chất thay thế, chẳng hạn như dextran có trọng lượng phân tử thấp, đã được báo cáo trước đây¹⁷⁵. Kết quả OCT dựa trên dextran cho chất lượng hình ảnh tương đương và các phép đo gần như bằng nhau (hệ số hiệu chỉnh phải được sử dụng để giải thích sự khác biệt trên các đặc tính tro của thuốc cản quang và dextran). Dextran được cho là không gây độc thận với thể tích <100 mL được sử dụng trong PCI có hướng dẫn OCT, tuy nhiên đã có báo cáo về AKI do dextran gây ra với lượng > 1 L¹⁷⁶. Các tác dụng phụ khác bao gồm phản ứng phản vệ và rối loạn đông máu¹⁷⁵. Do đó, cần phải đánh giá mức độ an toàn của cách tiếp cận này trước khi đưa ra khuyến cáo về việc áp dụng rộng rãi.

Loại thuốc cản quang

Về loại thuốc cản quang, trong khi việc sử dụng các thuốc không ion hóa như thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp (500-850 mOsmol/kg), đồng áp lực thẩm thấu (290 mOsmol/kg) có liên quan đến việc giảm tỷ lệ CI-AKI so với các thuốc cản quang có ion hóa với áp lực thẩm thấu cao (1.500-1.800 mOsmol/kg) thì kết quả của các nghiên cứu so sánh thuốc cản quang có lực thẩm thấu thấp so với đồng áp lực thẩm thấu vẫn còn đang gây tranh cãi¹⁶⁶. Trong thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (RCT) đầu tiên so sánh iohexol và iodixanol trên 129 bệnh nhân có nguy cơ cao kèm đái tháo đường và bệnh thận mạn được chụp động mạch vành hoặc động mạch chủ - đùi, iodixanol (thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu) có liên quan đến tỷ lệ CI-AKI thấp hơn¹⁶⁷. Tuy nhiên, trong ba thử nghiệm tiếp theo, so sánh iodixanol với hai thuốc cản quang áp lực thẩm thấu thấp không ion hóa (ioversol và iopamidol) ở bệnh nhân đái tháo đường và bệnh nhân bệnh thận mạn không đái tháo đường cho thấy không có sự khác biệt nào được trên tỷ lệ mắc CI-AKI giữa các loại thuốc cản quang¹⁶⁸⁻¹⁷⁰. Một phân tích tổng hợp tiếp theo với 25 RCT so sánh iodixanol với các thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp khác nhau, bao gồm 5.053 bệnh nhân (>70% có bệnh thận mạn hoặc đái tháo đường), ghi nhận có giảm nhẹ nguy cơ mắc CI-AKI nhưng không có bất kỳ sự khác biệt nào giữa các nhóm khi so sánh các kết cục thô (nguy cơ điều trị thay thế thận, kết cục tim mạch và tử vong)¹⁷¹. Trong một phân tích tổng hợp gần đây, bao gồm 10 thử nghiệm (2.839 bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn 3 trải qua chụp mạch vành), việc

sử dụng thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu không cho thấy lợi ích đáng kể nào về mặt ngăn ngừa CI-AKI so với thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp¹⁷². Theo đó, hướng dẫn KDIGO 2012 về AKI khuyến cáo sử dụng thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp hoặc đồng áp lực thẩm thấu thay vì thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu cao, nhưng cũng chú ý rằng không có bằng chứng đáng tin cậy nào ủng hộ việc lựa chọn thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp hay thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu¹⁷³.

9.2. Bù dịch

Một quan điểm khác đề xuất rằng thay vì ngăn ngừa AKI bằng cách hạn chế sử dụng thuốc cản quang, cần chú ý nhiều hơn đến các yếu tố nguy cơ của CI-AKI. Trong nhiều trường hợp, việc dùng thuốc cản quang trên lâm sàng là không thể tránh khỏi, đặc biệt đối với bệnh nhân hội chứng vành cấp⁶¹. Đối với những bệnh nhân như vậy, các yếu tố nguy cơ cần được đánh giá chi tiết và nên tích cực thực hiện các biện pháp phòng ngừa như bù dịch.

Trên cơ sở các bằng chứng gần đây, bù dịch trong giai đoạn chu phẫu là biện pháp dự phòng hiệu quả nhất cho bệnh nhân có nguy cơ CI-AKI. Các khuyến cáo đề nghị những bệnh nhân không bị mất nước nên uống 500 mL nước trước khi được dùng thuốc cản quang. Ngoài ra, 2.500 mL nước muối sinh lý nên được truyền tĩnh mạch trong vòng 24 giờ sau khi tiếp xúc với thuốc cản quang để duy trì tốc độ tạo nước tiểu trên 1 mL/kg/giờ. Trong trường hợp bệnh nhân thuộc nhóm nguy cơ cao mà không có bất kỳ dấu hiệu suy tim nào, nên truyền nước muối sinh lý 6-12 giờ trước khi dùng thuốc cản quang với liều 1 mL/kg/giờ và tiếp tục thêm 12-24 giờ sau đó¹⁷⁷. Tuy nhiên, liệu thể tích nước muối sinh lý bù theo tiêu chuẩn như vậy có đủ để giảm tỷ lệ CI-AKI hay không vẫn còn được đặt ra. Ngoài ra, truyền dịch dự phòng có thể góp phần làm tăng nguy cơ suy tim, loạn nhịp tim và tử vong trong ngắn hạn ở những bệnh nhân có nguy cơ cao^{178,179}.

Trong một thử nghiệm mù đôi, ngẫu nhiên, tiến cứu trên 264 bệnh nhân bệnh thận mạn và suy tim sung huyết, Qian và cộng sự cho thấy truyền dịch theo áp lực tĩnh mạch trung tâm là tốt hơn so với phương pháp điều trị tiêu chuẩn để dự phòng CI-AKI ở những bệnh nhân được chụp động mạch vành¹⁸⁰. Hiệu quả tương tự khi đo áp lực cuối tâm trương thất trái (LVEDP) để hướng dẫn bù nước đã được xác định trong thử nghiệm POSEIDON¹⁸¹. Thử nghiệm POSEIDON đã chọn ngẫu nhiên 396 bệnh nhân bị suy thận từ trước (eGFR ≤ 60 mL/phút/1,73 m² da) kèm ≥ 1 yếu tố nguy cơ (đái tháo đường, suy tim, tăng huyết áp và tuổi > 75) được phân ngẫu nhiên 1:1 vào nhóm bù nước theo hướng dẫn đo LVEDP (n=196) hoặc nhóm bù nước theo tiêu chuẩn (n=200). Nhóm tiêu chuẩn được truyền liều 3 mL/kg trong 1 giờ trước khi thực hiện thủ thuật, tiếp theo là 1,5 mL/kg/giờ trong 4 giờ; nhóm bù nước theo hướng dẫn đo LVEDP được thực hiện cùng thời điểm trước thủ thuật, nhưng bù nước giai đoạn chu phẫu và sau thủ thuật được hướng dẫn bởi LVEDP. Tỷ lệ CI-AKI ở nhóm được hướng dẫn đo LVEDP giảm đáng kể so với nhóm tiêu chuẩn (nguy cơ tương đối [RR] = 0,41, KTC 95%: 0,22-0,79, p = 0,005), song song với việc giảm tỷ lệ các biến cố bất lợi chính trong 6 tháng bao gồm kết hợp của tử vong do mọi nguyên nhân, nhồi máu cơ tim và chạy thận nhân tạo (RR: 0,32, KTC 95%: 0,13-0,79, p = 0,008)¹⁸¹.

Thử nghiệm HYDRA được tác giả Maioli và cộng sự thực hiện nhằm mục tiêu là so sánh hiệu quả của thể tích dịch truyền tĩnh mạch theo liều tiêu chuẩn và liều gấp đôi trên những bệnh nhân có mức dịch cơ thể thấp, được đánh giá bằng cách sử dụng phân tích vectơ trở

kháng sinh học (BIVA), với tiêu chí đánh giá là tỷ lệ mắc CI-AKI sau các thủ thuật chụp mạch vành chương trình¹⁸². Tổng số có 303 bệnh nhân có mức BIVA thấp khi nhập viện được chọn ngẫu nhiên để được truyền nước muối với thể tích liều tiêu chuẩn (1 mL/kg/giờ trong 12 giờ trước và sau thủ thuật) hoặc nước muối thể tích liều gấp đôi (2 mL/kg/giờ). Nhóm bệnh nhân ($n = 715$) với mức BIVA tối ưu được nhận thể tích liều tiêu chuẩn. Thể tích nước muối truyền giảm đi một nửa ở tất cả bệnh nhân có EF <40%. BIVA được lập lại ngay lập tức trước khi làm thủ thuật chụp mạch ở tất cả các bệnh nhân. CI-AKI được định nghĩa là sự gia tăng nồng độ cystatin C $\geq 10\%$ so với mức ban đầu trong 24 giờ sau khi dùng thuốc cản quang. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc CI-AKI thấp hơn đáng kể (11,5% so với 22,3%, $p = 0,015$) ở những bệnh nhân được truyền nước muối thể tích liều gấp đôi so với những bệnh nhân được truyền nước muối thể tích liều tiêu chuẩn. Trước thủ thuật chụp mạch, 50% bệnh nhân được truyền nước muối thể tích liều gấp đôi đạt được mức BIVA tối ưu so với chỉ 27,7% ở nhóm liều tiêu chuẩn ($p = 0,0001$). Các phát hiện đều nhất quán ở tất cả các phân nhóm được chỉ định trước, ngoại trừ bệnh nhân có LVEF <40% (p tương tác = 0,01)¹⁸².

Yan và cộng sự đã sử dụng siêu âm tĩnh mạch chủ dưới (IVCU) để hướng dẫn bù nước ở bệnh nhân suy tim mạn tính với NYHA ≥ 2 có LVEF <50%¹⁸³. 207 bệnh nhân trải qua chụp mạch vành hoặc PCI được chia thành hai nhóm: nhóm đối chứng (nước muối đẳng trương với tốc độ truyền 0,5 mL/kg/giờ trong 6 giờ trước và 12 giờ sau khi làm thủ thuật) và nhóm bù nước có hướng dẫn IVCU (nước muối đẳng trương với tốc độ 0,5, 1,0 hoặc 1,5 mL/kg/giờ khi đường kính IVC tương ứng là >25, 20-25 hoặc <20 mm trong cùng một khoảng thời gian). Thể tích nước muối bù ở nhóm được hướng dẫn bằng IVCU cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng và tỷ lệ CI-AKI thấp hơn đáng kể (12,5% so với 29,1%, $p = 0,004$). Ngoài ra, các biến cố tim mạch hoặc tai biến mạch máu não nặng trong thời gian theo dõi 18 tháng ít xảy ra hơn ở những bệnh nhân được truyền dịch có hướng dẫn của IVCU.

Những kết quả này chỉ ra rằng tình trạng dịch của bệnh nhân là một yếu tố quan trọng liên quan đến sự phát triển của CI-AKI và việc bù một thể tích dịch đầy đủ trong phạm vi an toàn theo các phương pháp hướng dẫn khác nhau có thể là một chiến lược dự phòng quan trọng. Một phương pháp bù nước không xâm lấn và tiết kiệm chi phí là bù nước qua đường uống đã được so sánh với bù nước qua đường tĩnh mạch. Uống nước có thể ngăn chặn sự giải phóng vasopressin và dẫn đến bài niệu nhanh chóng¹⁸⁴. Nó đã được chứng minh là không thua kém so với bù nước qua đường tĩnh mạch trong việc dự phòng CI-AKI^{185,186}. Nghiên cứu NICIR được công bố gần đây của tác giả Sebastia và cộng sự là một nghiên cứu không thua kém giai đoạn III so sánh bù nước qua đường uống với bù nước qua đường tĩnh mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn IIIb trải qua chụp cắt lớp vi tính có thuốc cản quang (CECT) theo chương trình¹⁸⁷. Các bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để được điều trị dự phòng CI-AKI bằng cách uống 500 mL nước hai giờ trước và 2.000 mL trong 24 giờ sau khi thực hiện CECT hoặc bù nước qua đường tĩnh mạch natri bicarbonat (166 mmol/L) 3 mL/kg/giờ bắt đầu một giờ trước và natri bicarbonat (166 mmol/L) 1 mL/kg/giờ trong giờ đầu tiên sau CECT, đây cũng là phương pháp được đề xuất bởi Kong và cộng sự trên những bệnh nhân trải qua chụp mạch vành hoặc PCI¹⁸⁸. 100 mL thuốc cản quang không ion hóa được sử dụng trong mọi trường hợp. Kết cục chính của nghiên cứu là tỷ lệ CI-AKI trong 48-72 giờ đầu tiên sau CECT và kết cục phụ là CI-AKI kéo dài, nhu cầu chạy thận nhân tạo và sự xuất hiện của các tác dụng phụ liên quan đến điều trị dự phòng.

kháng sinh học (BIVA), với tiêu chí đánh giá là tỷ lệ mắc CI-AKI sau các thủ thuật chụp mạch vành chương trình¹⁸². Tổng số có 303 bệnh nhân có mức BIVA thấp khi nhập viện được chọn ngẫu nhiên để được truyền nước muối với thể tích liều tiêu chuẩn (1 mL/kg/giờ trong 12 giờ trước và sau thủ thuật) hoặc nước muối thể tích liều gấp đôi (2 mL/kg/giờ). Nhóm bệnh nhân ($n = 715$) với mức BIVA tối ưu được nhận thể tích liều tiêu chuẩn. Thể tích nước muối truyền giảm đi một nửa ở tất cả bệnh nhân có EF <40%. BIVA được lặp lại ngay lập tức trước khi làm thủ thuật chụp mạch ở tất cả các bệnh nhân. CI-AKI được định nghĩa là sự gia tăng nồng độ cystatin C $\geq 10\%$ so với mức ban đầu trong 24 giờ sau khi dùng thuốc cản quang. Kết quả cho thấy tỷ lệ mắc CI-AKI thấp hơn đáng kể (11,5% so với 22,3%, $p = 0,015$) ở những bệnh nhân được truyền nước muối thể tích liều gấp đôi so với những bệnh nhân được truyền nước muối thể tích liều tiêu chuẩn. Trước thủ thuật chụp mạch, 50% bệnh nhân được truyền nước muối thể tích liều gấp đôi đạt được mức BIVA tối ưu so với chỉ 27,7% ở nhóm liều tiêu chuẩn ($p = 0,0001$). Các phát hiện đều nhất quán ở tất cả các phân nhóm được chỉ định trước, ngoại trừ bệnh nhân có LVEF <40% (p tương tác = 0,01)¹⁸².

Yan và cộng sự đã sử dụng siêu âm tĩnh mạch chủ dưới (IVCU) để hướng dẫn bù nước ở bệnh nhân suy tim mạn tính với NYHA ≥ 2 có LVEF <50%¹⁸³. 207 bệnh nhân trải qua chụp mạch vành hoặc PCI được chia thành hai nhóm: nhóm đối chứng (nước muối đẳng trương với tốc độ truyền 0,5 mL/kg/giờ trong 6 giờ trước và 12 giờ sau khi làm thủ thuật) và nhóm bù nước có hướng dẫn IVCU (nước muối đẳng trương với tốc độ 0,5, 1,0 hoặc 1,5 mL/kg/giờ khi đường kính IVC tương ứng là >25, 20-25 hoặc <20 mm trong cùng một khoảng thời gian). Thể tích nước muối bù ở nhóm được hướng dẫn bằng IVCU cao hơn đáng kể so với nhóm đối chứng và tỷ lệ CI-AKI thấp hơn đáng kể (12,5% so với 29,1%, $p = 0,004$). Ngoài ra, các biến cố tim mạch hoặc tai biến mạch máu não nặng trong thời gian theo dõi 18 tháng ít xảy ra hơn ở những bệnh nhân được truyền dịch có hướng dẫn của IVCU.

Những kết quả này chỉ ra rằng tình trạng dịch của bệnh nhân là một yếu tố quan trọng liên quan đến sự phát triển của CI-AKI và việc bù một thể tích dịch đầy đủ trong phạm vi an toàn theo các phương pháp hướng dẫn khác nhau có thể là một chiến lược dự phòng quan trọng. Một phương pháp bù nước không xâm lấn và tiết kiệm chi phí là bù nước qua đường uống đã được so sánh với bù nước qua đường tĩnh mạch. Uống nước có thể ngăn chặn sự giải phóng vasopressin và dẫn đến bài niệu nhanh chóng¹⁸⁴. Nó đã được chứng minh là không thua kém so với bù nước qua đường tĩnh mạch trong việc dự phòng CI-AKI^{185,186}. Nghiên cứu NICIR được công bố gần đây của tác giả Sebastia và cộng sự là một nghiên cứu không thua kém giai đoạn III so sánh bù nước qua đường uống với bù nước qua đường tĩnh mạch ở bệnh nhân bệnh thận mạn giai đoạn IIIb trải qua chụp cắt lớp vi tính có thuốc cản quang (CECT) theo chương trình¹⁸⁷. Các bệnh nhân được phân bổ ngẫu nhiên theo tỷ lệ 1:1 để được điều trị dự phòng CI-AKI bằng cách uống 500 mL nước hai giờ trước và 2.000 mL trong 24 giờ sau khi thực hiện CECT hoặc bù nước qua đường tĩnh mạch natri bicarbonat (166 mmol/L) 3 mL/kg/giờ bắt đầu một giờ trước và natri bicarbonat (166 mmol/L) 1 mL/kg/giờ trong giờ đầu tiên sau CECT, đây cũng là phương pháp được đề xuất bởi Kong và cộng sự trên những bệnh nhân trải qua chụp mạch vành hoặc PCI¹⁸⁸. 100 mL thuốc cản quang không ion hóa được sử dụng trong mọi trường hợp. Kết cục chính của nghiên cứu là tỷ lệ CI-AKI trong 48-72 giờ đầu tiên sau CECT và kết cục phụ là CI-AKI kéo dài, nhu cầu chạy thận nhân tạo và sự xuất hiện của các tác dụng phụ liên quan đến điều trị dự phòng.

Trong số 264 bệnh nhân được phân bố ngẫu nhiên từ tháng 1 năm 2018 đến tháng 1 năm 2019, có 114 bệnh nhân được bù nước bằng đường uống và 114 bệnh nhân được bù nước qua đường tĩnh mạch được đánh giá. Kết quả không tìm thấy sự khác biệt có ý nghĩa ($p > 0,05$) giữa các nhóm về đặc điểm lâm sàng hoặc yếu tố nguy cơ. Tỷ lệ CI-AKI là 4,4% (KTC 95%: 1,4-9,9%) ở nhóm bù nước qua đường uống và 5,3% (KTC 95%: 2,0-11,1%) ở nhóm bù nước qua đường tĩnh mạch. Tỷ lệ CI-AKI kéo dài là 1,8% (KTC 95%: 0,2-6,2%) ở cả hai nhóm. Không có bệnh nhân nào cần phải lọc máu trong tháng đầu tiên sau CECT hoặc có các tác dụng phụ liên quan đến phương pháp bù nước¹⁸⁷.

Hệ thống RenalGuard là một dụng cụ cho phép tối ưu hóa quá trình bù nước qua đường tĩnh mạch bằng cách khớp thể tích truyền với lượng nước tiểu của bệnh nhân. Một giờ trước khi làm thủ thuật, truyền tĩnh mạch một thể tích dung dịch muối đẳng trương và một liều furosemide. Khi lượng nước tiểu đạt được là 300 mL/giờ, PCI được bắt đầu. Quá trình này được tiếp tục trong 4 giờ sau PCI. Khi đạt được lượng nước tiểu cao, thuốc cản quang sẽ bị pha loãng và do đó, các tác dụng có hại của nó đối với thận bị giảm đi. Các thử nghiệm ngẫu nhiên so sánh bù nước với hệ thống RenalGuard cho thấy giảm từ 53% đến 78% tỷ lệ CI-AKI ở bệnh nhân bệnh thận mạn từ trung bình đến nặng được chụp mạch vành và PCI^{189,190}. Do đó, việc sử dụng RenalGuard nên được cân nhắc ở những bệnh nhân có nguy cơ cao CI-AKI.

9.3. Các thuốc dự phòng CI-AKI

Sodium bicarbonate

Kiểm hóa nước tiểu và cản trở sự hình thành ROS với natri bicarbonate thường được nghiên cứu để ngăn ngừa CI - AKI. Tuy nhiên, trong một phân tích tổng hợp của 22 nghiên cứu với 5.686 bệnh nhân, natri bicarbonat không vượt trội hơn so với nước muối đẳng trương¹⁹¹. Ngoài ra, trong thử nghiệm CINSTEMI, natri bicarbonat không tốt hơn bù nước tiêu chuẩn ở bệnh nhân STEMI được PCI tiên phát¹⁹². Thử nghiệm PRESERVE bao gồm 5.177 bệnh nhân mắc bệnh thận mạn và/hoặc đái tháo đường được chụp mạch vành hoặc không phải mạch vành, cũng kết thúc với kết quả trung tính (9,5% so với 8,3%, $p = 0,13$) ở cả hai nhóm và trong phân tích dưới nhóm trên những bệnh nhân được PCI^{193,194}.

Statin

Các chứng cứ từ các nghiên cứu đã xác định vai trò bảo vệ của statin ở những bệnh nhân có nguy cơ CI-AKI, có thể thông qua cơ chế chống viêm, chống oxy hóa và đẩy lùi chết tế bào theo chương trình và ức chế sự tiêu hủy tế bào biểu mô ống thận của thuốc cản quang. Thử nghiệm PRATO-ACS cho thấy rosuvastatin liều cao (40 mg khi nhập viện, sau đó là 20 mg/ngày) làm giảm đáng kể tỷ lệ CI-AKI ở những bệnh nhân có hội chứng mạch vành cấp không ST chênh lên được chụp mạch vành¹⁹⁵. Điều thú vị là nghiên cứu sâu hơn cho thấy tác dụng có lợi của rosuvastatin trong việc ngăn ngừa CI-AKI chỉ xuất hiện ở những bệnh nhân có nồng độ CRP cao (7,2% so với 28,3%, OR 0,20, KTC 95%: 0,07 đến 0,54, $p < 0,002$) nhưng không thấy ở nhóm bệnh nhân có CRP từ thấp đến trung bình. Điều này cho thấy tác dụng có lợi của statin đối với CI-AKI phần lớn phụ thuộc vào đặc tính chống viêm của nó¹⁹⁶. Bên cạnh rosuvastatin, atorvastatin liều cao (80 mg/12 giờ khi nhập viện kèm với liều 40 mg khác 2 giờ trước khi làm thủ thuật, tiếp theo là 40 mg/ngày) cũng cho thấy tiềm năng lớn trong việc phòng ngừa CI-AKI^{197,198}. Do đó, những dữ liệu này ủng hộ việc sử

dụng statin liều cao để giảm nguy cơ CI-AKI. Tuy nhiên, vẫn còn thiếu bằng chứng ủng hộ việc sử dụng statin liều cao, ngăn hạn như một chiến lược dự phòng độc lập đối với CI-AKI.

Các chất chống oxy hóa

Stress oxy hóa là một trong những cơ chế được công nhận của CI-AKI. Khi thận tiếp xúc với thuốc cản quang, ROS nội bào được tạo ra và tỷ lệ tổng hợp của nó lớn hơn tỷ lệ bài tiết, dẫn đến mất cân bằng oxy hóa - chống oxy hóa, gây ra sự peroxy hóa lipid của màng sinh học, thoái hóa protein nội bào và tổn thương DNA¹⁹⁹. Do đó, nghiên cứu lâm sàng về dự phòng CI-AKI bằng việc loại bỏ các gốc tự do đã trở thành một chủ đề rất được quan tâm. Hiện nay, một số chất chống oxy hóa có sẵn bao gồm N-acetylcystein (NAC) và sodium bicarbonate, đã được sử dụng rộng rãi để ngăn ngừa CI-AKI. NAC là một chất thu hồi gốc tự do có chứa các nhóm thiol, có thể thúc đẩy tổng hợp glutathion, điều chỉnh sự trao đổi chất của tế bào và có tác dụng chống stress và oxy hóa²⁰⁰. Hơn nữa, NAC cũng có thể làm giảm sản xuất angiotensin bằng cách ức chế hoạt động của men chuyển angiotensin và tăng biểu hiện enzym NO ở nội mạc mạch máu để thúc đẩy giải phóng NO²⁰¹. Ngoài ra, nghiên cứu cũng khẳng định rằng natri bicarbonat có tác dụng chống oxy hóa và loại bỏ các gốc tự do¹⁹³. Tuy nhiên, vẫn còn thiếu bằng chứng chứng minh tính hiệu quả của chúng. Steven và cộng sự cho thấy truyền tĩnh mạch natri bicarbonat 1,26% không tốt hơn truyền tĩnh mạch natri clorid 0,9% (9,5% so với 8,3%, OR: 1,16, KTC 95%: 0,96-1,41, $p = 0,13$) và 1.200 mg đường uống NAC không vượt trội so với giả dược đường uống (9,1% so với 8,7%, OR: 1,16, KTC 95%: 0,96 đến 1,41, $p = 0,13$) trong việc ngăn ngừa CI-AKI¹⁹³. Một kết quả tương tự cũng được thể hiện trong một thử nghiệm tiến cứu khác bao gồm 2.308 bệnh nhân có nguy cơ CI-AKI và trong đó hiệu quả của NAC đã được đánh giá. Kết quả cho thấy cả nhóm NAC (1200 mg đường uống) và nhóm giả dược đường uống có cùng tỷ lệ mắc CI-AKI (12,7% so với 12,7% OR: 1,00, KTC 95%: 0,81 đến 1,25, $p = 0,97$)²⁰². Do đó, những dữ liệu này không ủng hộ việc dùng NAC hoặc natri bicarbonate để phòng ngừa CI-AKI. Các chất chống oxy hóa mới khác, chẳng hạn như quercetin, febuxostat và klotho tái tổ hợp có thể là những ứng cử viên lâm sàng đầy hứa hẹn để ngăn ngừa CI-AKI và cần được nghiên cứu thêm để kiểm tra tác dụng bảo vệ thận của những loại thuốc này²⁰³⁻²⁰⁵.

Các thuốc dẫn mạch

Dựa trên cơ sở giả thuyết rằng việc giảm co thắt mạch thận kéo dài do thuốc cản quang sẽ làm giảm thiếu máu cục bộ vùng tủy thận, một số nhóm thuốc dẫn mạch đã được thử nghiệm, trong đó, thuốc đối kháng thụ thể adenosin được nghiên cứu rộng rãi nhất hiện nay. Adenosin được tạo ra từ quá trình thủy phân ATP sẽ kích hoạt thụ thể adenosin A1 gây co mạch thận²⁰⁶. Một phân tích tổng hợp bao gồm 1.412 bệnh nhân từ 16 thử nghiệm cho thấy theophyllin, một thuốc đối kháng thụ thể adenosin không chọn lọc, làm giảm đáng kể nguy cơ CI-AKI (RR: 0,48, KTC 95%: 0,26 đến 0,89, $p = 0,02$)²⁰⁷. Các kết quả tương tự cũng được báo cáo trong một số nghiên cứu tiến cứu nhỏ^{208,209}. Điều thú vị là 200 mg theophyllin được tiêm tĩnh mạch 30 phút trước khi tiếp xúc với thuốc cản quang. Kết quả cho thấy tác dụng có lợi của theophyllin trong việc dự phòng CI-AKI. Tuy nhiên, cỡ mẫu quá nhỏ để cung cấp đủ chứng cứ về việc kết hợp theophyllin vào thói quen thực hành lâm sàng. Bên cạnh đó, giảm sinh khả dụng của NO là một yếu tố chính khác gây ra co

mạch thận ở bệnh nhân CI-AKI. Dimethylarginin không đối xứng (ADMA), một chất ức chế tổng hợp NO nội sinh, đã được ghi nhận trong huyết tương của bệnh nhân CI-AKI cao hơn đáng kể so với bệnh nhân không bị CI-AKI ở một nghiên cứu hồi cứu 664 trường hợp phẫu thuật tim²¹⁰. Hơn nữa, Lin và cộng sự nhận thấy việc ức chế nồng độ ADMA ở thận bằng cách sử dụng dimethylarginin dimethyl amino hydroxylase có chứa adenovirus có thể làm giảm đáng kể CI-AKI²¹¹. Các chất ức chế phosphodiesterase 5, chẳng hạn như sildenafil và tadalafil có thể cải thiện CI-AKI bằng cách ức chế chọn lọc sự chuyển hóa của guanosine monophosphate vòng (chất trung gian liên quan đến cảm ứng NO)²¹². Amlodipin, một trong những thuốc chẹn kênh canxi được sử dụng phổ biến nhất, có thể ức chế dòng chảy chậm qua màng tế bào của Ca^{2+} vào mạch máu cơ trơn và do đó có tác dụng dẫn mạch. Gần đây, Yin và cộng sự đã tiến hành một nghiên cứu đoàn hệ hồi cứu, so sánh bao gồm 868 bệnh nhân có và 1.798 bệnh nhân không có dùng amlodipin trước khi sử dụng thuốc cản quang²¹³. Kết quả cho thấy điều trị bằng amlodipin trước khi tiếp xúc thuốc cản quang sẽ làm giảm đáng kể tỷ lệ mắc CI-AKI (OR: 0,687, $p = 0,015$) và kéo dài thời gian sống còn (HR: 0,623, KTC 95%: 0,430-0,908, $p = 0,014$). Giảm sự quá tải Ca^{2+} trong tế bào ống thận có thể là một cơ chế khác liên quan đến vai trò bảo vệ của amlodipin đối với CI-AKI²¹⁴. Ngoài ra, dùng iloprost dự phòng cũng có thể làm giảm tỷ lệ CI-AKI (OR: 0,29, KTC 95%: 0,12 đến 0,69, $p = 0,005$)²¹⁵. Tuy nhiên, các thuốc dẫn mạch khác bao gồm thuốc đối kháng thụ thể endothelin, dopamin và nifedipin dường như không mang lại hiệu quả trong việc dự phòng CI-AKI²¹⁶.

Hiện tượng tiền thích nghi thiếu máu cục bộ từ xa (Remote ischemic preconditioning - RIPC)

Hiện tượng tiền thích nghi thiếu máu cục bộ từ xa (RIPC) là một chiến lược mới, không xâm lấn và hầu như không tốn kém dựa trên các giai đoạn ngắn của thiếu máu cục bộ - tái tưới máu được áp dụng ở các cơ quan xa để làm cho thận có khả năng chống lại các đợt thiếu máu cục bộ kéo dài tiếp theo. Er và cộng sự lần đầu tiên đề nghị RIPC có thể dự phòng được CI-AKI ở 100 bệnh nhân nguy cơ cao được chụp mạch vành²¹⁷. Sau đó, Lgarashi và cộng sự đã chứng minh được RIPC cũng có thể dự phòng CI-AKI ở những bệnh nhân có nguy cơ thấp đến trung bình²¹⁸. Trong cả hai thử nghiệm, RIPC được thực hiện bằng cách sử dụng băng quấn của máy đo huyết áp bơm lên trong 5 phút và xẹp xuống trong thời gian 5 phút với 4 chu kỳ như vậy trước khi làm thủ thuật. Mức áp lực bơm lên được thực hiện là tương đương với mức huyết áp tâm thu của bệnh nhân cộng thêm 50 mmHg. Đáng chú ý, cả hai thử nghiệm đều đánh giá nguy cơ CI-AKI bằng thang điểm nguy cơ của Mehran⁵. Một cách thuyết phục hơn, trong phân tích tổng hợp của Jiachang và cộng sự trên 1.167 bệnh nhân cho thấy tỷ lệ CI-AKI thấp hơn ở những bệnh nhân được thực hiện RIPC trước thủ thuật so với những người không thực hiện RIPC (13,5% so với 6,5%, $p < 0,001$)²¹⁹. Tuy nhiên, Moretti và cộng sự cho rằng RIPC không thể dự phòng CI-AKI ở bệnh nhân đái tháo đường. Điều này cho thấy rằng hiệu quả của RIPC trong việc dự phòng CI-AKI có liên quan đến các bệnh lý sẵn có của bệnh nhân²²⁰. Về mặt cơ học, vai trò bảo vệ của RIPC có liên quan đến việc giảm viêm, stress oxy hóa và chết tế bào theo chương trình²²¹. Điều thú vị là một nghiên cứu đã cho thấy renalase, một monoamin oxidase có nguồn gốc từ thận, tham gia vào quá trình bảo vệ thận qua trung

gian tiền thích nghi thiếu máu cục bộ (IPC) bằng cách điều hòa yếu tố gây giảm oxy-1 α ²²². Mặc dù là những tiến bộ gần đây nhưng các ứng dụng lâm sàng tiềm năng của liệu pháp RIPC và liệu pháp renalase trên bệnh nhân có nguy cơ CI-AKI cần được nghiên cứu thêm.

Bảng 10. Khuyến cáo hướng dẫn châu Âu và Hoa Kỳ dự phòng CI-AKI sau PCI

Chiến lược	Khuyến cáo điều trị tái tưới máu cơ tim theo ESC 2018 ²²³		Khuyến cáo PCI theo ACC/AHA/SCAI 2011 ²²⁴	
	Phác đồ	Nhóm khuyến cáo và mức chứng cứ	Phác đồ	Nhóm khuyến cáo và mức chứng cứ
Bù nước muối đẳng trương	- Bù nước đầy đủ - 1 mL/kg/giờ trong 12 giờ trước và tiếp tục 24 giờ sau thủ thuật; 0,5 mL/kg/giờ nếu LVEF <35% hoặc NYHA >2 ^a . Phác đồ này nên được xem xét nếu thể tích thuốc cản quang dự kiến >100 mL	IC IIaC	- 1- 1,5 mL/kg/giờ trong 3-12 giờ trước và tiếp tục 6-24 giờ sau thủ thuật - Bù nước đường tĩnh mạch thích hợp hơn qua đường miệng	IB
Bù nước muối đẳng trương thích hợp	Tốc độ truyền được điều chỉnh theo LVEDP hoặc lợi tiểu furosemide tương ứng với thể tích nước muối truyền ^a	IIbB	Không đề cập	
Dùng tối thiểu thể tích thuốc cản quang	Được khuyến cáo; tỷ lệ thể tích thuốc cản quang/GFR phải <3,7 ^a	IB	Được khuyến cáo	IB
Dùng thuốc cản quang có áp lực thẩm thấu thấp hoặc đồng áp lực thẩm thấu	Được khuyến cáo ^a	IA	Không đủ dữ liệu để điều chỉnh các khuyến cáo chuyên biệt	
Statin	Dùng trước thủ thuật Rosuvastatin 40/20 mg hoặc Atorvastatin 80 mg ^a	IIaA	Không đề cập	
Nacetylcysteine	Không đề cập		Không sử dụng	IIIA
Lọc máu dự phòng	- Tốc độ dịch thay thế 1.000 mL/giờ mà không gây ra mất dịch, bắt đầu 6 giờ trước khi làm thủ thuật - Có thể được xem xét trước những ca PCI phức tạp ở những bệnh nhân có bệnh thận mạn giai đoạn 4 theo NKF	IIbB	Không đề cập	

^a Khuyến cáo cho bệnh nhân bị bệnh thận mạn tiến triển (NKF giai đoạn 3b và 4)

ACC: Trường môn Tim Hoa Kỳ; AHA: Hiệp hội Tim mạch Hoa Kỳ; CKD: bệnh thận mạn tính; ESC: Hiệp hội Tim mạch châu Âu; GFR: độ lọc cầu thận; LVEDP: áp lực cuối tâm trương thất trái; LVEF: phân suất tống máu thất trái; NKF: Hội Thận Quốc gia; NYHA: Hiệp hội Tim mạch New York; PCI: can thiệp mạch vành qua da; SCAI: Hiệp hội Chụp và Can thiệp Tim mạch Hoa Kỳ.

Nguồn: Neumann FJ, 2019²²³; Levine GN, 2011²²⁴.

9.4. Vị trí đường vào và nguy cơ CI-AKI

Mặc dù còn nhiều tranh cãi, việc thực hiện PCI qua đường động mạch quay có tỷ lệ chảy máu thấp hơn so với tiếp cận qua đường động mạch đùi^{225,226}. Phát hiện này quan trọng trong bối cảnh CI-AKI, do chảy máu nhiều có thể gây ra huyết động không ổn định làm ảnh hưởng đến tưới máu thận dẫn đến suy giảm chức năng thận và sau đó là tổn thương thận. Trong một phân tích tổng hợp của 6 nghiên cứu quan sát (tổng số 26.185 bệnh nhân) so sánh tỷ lệ mắc CI-AKI theo vị trí đường vào mạch máu cho PCI, phương pháp tiếp cận qua đường động mạch quay có liên quan đến tỷ lệ CI-AKI thấp hơn (OR = 0,51, KTC 95%: 0,39-0,67, $p < 0,0001$)²²⁷. Tương tự, nghiên cứu MATRIX-Access cũng cho thấy tính ưu thế của tiếp cận qua đường động mạch quay trong việc giảm nguy cơ CI-AKI (15,4% ở nhóm qua đường động mạch quay so với 17,4% ở nhóm qua đường động mạch đùi, OR = 0,87, KTC 95%: 0,77-0,98, $p = 0,02$)²²⁸.

9.5. Các dụng cụ hỗ trợ huyết động

PCI cho những bệnh nhân nguy cơ cao (choáng tim, suy tim sung huyết, hạ huyết áp,...) có thể làm tăng nguy cơ CI-AKI²⁰. Việc sử dụng các dụng cụ hỗ trợ thất trái trong thời gian ngắn nhằm duy trì ổn định huyết động và bảo vệ chức năng cơ quan đích đã cho thấy giảm được tỷ lệ CI-AKI ở những bệnh nhân này^{229,230}. Các dụng cụ hỗ trợ thất trái hiện có như ECMO (trao đổi oxy qua màng cơ thể), IABP (bóng đối xung động mạch chủ), dụng cụ hỗ trợ tâm thất qua da Tandem Heart™, Percut Leather Heart Pump™ (PHP) và Impella® có thể phục vụ cho mục đích này. Trong số các dụng cụ này, Impella đã trở nên phổ biến gần đây và là dụng cụ duy nhất được phê duyệt ở Hoa Kỳ và châu Âu²³¹. Impella 2.5 và Impella CP được cấu tạo bằng một máy bơm thu nhỏ gắn ở đầu catheter có khả năng bơm tới 4 L máu/phút từ thất trái vào gốc động mạch chủ. Nó cũng chứa một ống dẫn duy nhất tạo điều kiện thuận lợi cho máu vào/ra qua van động mạch chủ²³². Sau khi Cục Quản lý Thực phẩm và Dược phẩm Hoa Kỳ (FDA) phê duyệt dụng cụ vào năm 2008, nhiều nghiên cứu sơ bộ (PROTECT I, USpella và cVAD), các thử nghiệm ngẫu nhiên có đối chứng (PROTECT II, IMPRESS, IMPRESS trên bệnh nhân sốc nặng) và các nghiên cứu khác đã xuất hiện để đánh giá hiệu quả của dụng cụ Impella trong việc hỗ trợ huyết động cho các thủ thuật PCI nguy cơ cao, choáng tim, suy tim mất bù...²³³⁻²³⁵. Từ lâu, IABP là dụng cụ hỗ trợ thất trái được sử dụng rộng rãi nhất ở những bệnh nhân được PCI. Tuy nhiên, Dangas và cộng sự đã cho thấy sự vượt trội của Impella hơn IABP qua dữ liệu từ thử nghiệm PROTECT II, với tỷ lệ các biến cố nặng thấp hơn tại thời điểm 90 ngày sau PCI trên những bệnh nhân có nguy cơ cao²³⁶. Do không có các thử nghiệm ngẫu nhiên ngoài PROTECT II trong lĩnh vực PCI được hỗ trợ chọn lọc với Impella, vẫn còn một số điều không chắc chắn về tiềm năng đầy đủ của Impella để giảm các biến cố nặng ở những bệnh nhân có nguy cơ cao. Flaherty và cộng sự đã phân tích hồi cứu tỷ lệ AKI sau PCI ở những bệnh nhân LVEF giảm có hoặc không có hỗ trợ huyết động bằng Impella²³⁷. Mẫu nghiên cứu bao gồm 230 bệnh nhân có EF dưới 35% không phụ thuộc vào chức năng thận ban đầu (2 nhóm 115 bệnh nhân, mỗi nhóm có và không có dụng cụ Impella). Chỉ 5,2% bệnh nhân ở nhóm Impella có AKI trong vòng 72 giờ sau thủ thuật so với 27,8% bệnh nhân ở nhóm không hỗ trợ Impella ($p < 0,001$). Điều thú vị là phân tích

cho thấy nhóm bệnh nhân bị suy giảm chức năng thận ($GFR < 60 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$ da) có tỷ lệ AKI cao hơn đáng kể ở nhóm không được hỗ trợ dụng cụ so với nhóm được hỗ trợ dụng cụ ($p < 0,05$)²³⁷. Tuy nhiên, kết quả ghi nhận được từ một nghiên cứu trên những bệnh nhân trải qua PCI do nhồi máu cơ tim cấp có biến chứng choáng tim cho thấy việc sử dụng Impella có liên quan đến nguy cơ xuất huyết nặng và tử vong nội viện cao hơn so với IABP²³⁸. Cuối cùng, với số dữ liệu hiện nay còn hạn chế nên buộc phải nghiên cứu thêm để xác định nhóm bệnh nhân nguy cơ cao nào được PCI có thể có hoặc không có lợi từ việc sử dụng đồng thời phương pháp hỗ trợ tuần hoàn cơ học.

9.6. Điều trị thay thế thận

Ít hơn 1% bệnh nhân bị CI-AKI cần phải lọc máu, con số này cao hơn một chút ở những bệnh nhân có suy thận sẵn trước đó (3,1%) và ở những bệnh nhân được can thiệp mạch vành qua da cấp cứu do nhồi máu cơ tim (3%). Tuy nhiên, ở những bệnh nhân đái tháo đường và suy thận nặng, tỷ lệ phải lọc máu có thể tăng lên đáng kể, lên đến 12%. Những bệnh nhân được lọc máu thường có dự hậu xấu hơn với tỷ lệ tử vong nội viện là 35,7% (so với 7,1% ở nhóm không lọc máu) và tỷ lệ sống sót sau 2 năm chỉ là 19%.

Thuốc cản quang có tính ưa mỡ thấp, ít liên kết với protein huyết tương và chuyển đổi sinh học tối thiểu. Chúng nhanh chóng đạt trạng thái cân bằng khi trao đổi qua màng mao mạch và có thể tích phân bố tương đương với thể tích dịch ngoại bào. Ở những bệnh nhân có chức năng thận bình thường, thuốc cản quang được bài tiết qua cầu thận đầu tiên và sự giảm nồng độ trong huyết tương của thuốc tuân theo một hàm số mũ gồm hai giai đoạn: giai đoạn phân phối và giai đoạn thải trừ. Ở bệnh nhân suy thận, giá trị thanh thải ở thận giảm. Ví dụ, 50% thuốc cản quang có độ thẩm thấu thấp (iomeprol) được thải trừ trong vòng 2 giờ ở người khỏe mạnh, so với 16-84 giờ ở bệnh nhân suy thận nặng.

Ở những bệnh nhân đã được lọc máu, các vấn đề thường được ghi nhận khi sử dụng thuốc cản quang bao gồm quá tải thể tích, độc tính trực tiếp của thuốc cản quang đối với các nephron không chức năng còn lại và các mô cơ quan khác. Những vấn đề này được đặt ra để làm cơ sở cho việc xem xét tính cần thiết phải lọc máu cấp cứu và loại bỏ thuốc cản quang.

Thuốc cản quang có thể được loại bỏ khỏi máu một cách hiệu quả bằng cách lọc máu ngắt quãng hoặc liên tục và một lần lọc có hiệu quả sẽ loại bỏ 60-90% thuốc cản quang^{239,240}. Dựa trên những quan sát này, một số nghiên cứu đã khảo sát giá trị dự phòng của chạy thận nhân tạo ở bệnh nhân bệnh thận mạn có nguy cơ cao bị AKI^{241,242}. Hai phân tích tổng hợp cho thấy điều trị thay thế thận không những không làm giảm tỷ lệ CI-AKI so với dự phòng thông thường, mà nguy cơ CI-AKI có xu hướng cao hơn khi chạy thận nhân tạo^{243,244}. Lý do tại sao điều trị thay thế thận không có lợi trong việc dự phòng CI-AKI vẫn chưa rõ ràng. Có lẽ do tổn thương thận đã xảy ra sớm sau khi dùng thuốc cản quang khiến việc loại bỏ thuốc cản quang bằng điều trị thay thế thận không còn hiệu quả nữa. Thật vậy, giảm tưới máu thận và rất có thể là thiếu máu cục bộ xuất hiện trong những phút đầu tiên sau khi tiêm thuốc cản quang.

Các lợi ích có thể có của việc chạy thận nhân tạo dự phòng đã được đề nghị cho những bệnh nhân bị bệnh thận nặng hơn. 82 bệnh nhân có sCr ban đầu trung bình ổn định là 4,9 mg/dL và độ thanh thải creatinin $< 15 \text{ mL/phút/1,73 m}^2$, được chỉ định ngẫu

nhiên chạy thận nhân tạo ngắt quãng (sớm ngay sau khi chụp mạch vành hoặc trong vòng 12 giờ) so với không chạy thận nhân tạo (nhóm chứng). Kết quả cho thấy cần phải điều trị thay thế thận tạm thời chiếm 35% ở nhóm chứng và 2% nhóm chạy thận nhân tạo ngắt quãng ($p < 0,001$). 13% bệnh nhân ở nhóm chứng, nhưng không có bệnh nhân nào trong nhóm chạy thận nhân tạo ngắt quãng cần phải lọc máu lâu dài sau khi xuất viện ($p = 0,018$). Đối với những bệnh nhân không cần lọc máu lâu dài, 13 bệnh nhân trong nhóm chứng (37%) và 2 trong nhóm chạy thận nhân tạo ngắt quãng (5%) có sự gia tăng nồng độ creatinin huyết thanh >1 mg/dL so với ban đầu khi xuất viện ($p < 0,001$). Kết luận của nghiên cứu cho thấy lọc máu dự phòng có hiệu quả trong việc cải thiện kết cục thận ở bệnh nhân suy thận mạn được chụp mạch vành²⁴⁵.

Dựa trên những kết quả gây tranh cãi này, các hướng dẫn của KDIGO 2012 về AKI đề nghị rằng điều trị thay thế thận dự phòng không được sử dụng để loại bỏ thuốc cản quang ở những bệnh nhân có tăng nguy cơ CI-AKI¹⁰.

10. KẾT LUẬN

Thuốc cản quang gây ra AKI bao gồm một phổ các mức độ nghiêm trọng, nhưng nhìn chung có liên quan đến dự hậu ngắn hạn và lâu dài xấu, đặc biệt là sau các thủ thuật phức tạp được thực hiện trên những bệnh nhân mắc nhiều bệnh đi kèm. Do đó, bất kỳ chiến lược nào nhằm mục đích giảm nguy cơ của AKI (đánh giá nguy cơ thận, giảm thể tích thuốc cản quang, các protocol dự phòng) nên được thực hiện, đặc biệt ở những bệnh nhân có nhiều yếu tố nguy cơ. Những bệnh nhân này có thể được phân tầng thông qua các hệ thống tính điểm đơn giản và điều này nên được áp dụng rộng rãi nhiều hơn trong thực hành lâm sàng. Nhìn chung, để đánh giá tốt hơn hiệu quả của các chiến lược dự phòng tiềm năng đối với CI-AKI, những bệnh nhân trải qua các thủ thuật phức tạp không chỉ được phân tầng theo eGFR mà còn phải đánh giá tất cả các yếu tố nguy cơ có khả năng liên quan đến nguy cơ cao mắc CI-AKI. Hơn thế nữa, kết quả của các chiến lược phòng ngừa không nên được đánh giá chỉ liên quan đến tỷ lệ CI-AKI, mà còn phải chú ý đến dự hậu của bệnh nhân.

Trong mọi trường hợp, nên cân bằng giữa nguy cơ CI-AKI với lợi ích của việc dùng thuốc cản quang. Khi nào có thể, các phương pháp hình ảnh thay thế, không cần thiết dùng thuốc cản quang hoặc nhằm mục đích hạn chế thể tích thuốc cản quang, nên được được cân nhắc ở những bệnh nhân có nguy cơ cao.

Hiện nay, việc xác định thường quy những bệnh nhân có nguy cơ cao, chế độ bù nước thích hợp hoặc với nước muối đẳng trương hoặc là natri bicacbonat, ngưng các thuốc gây độc cho thận và dùng tối thiểu thể tích thuốc cản quang được xem như là các phương pháp dự phòng có thể được đề nghị cho thực hành lâm sàng hàng ngày. Lợi ích của các chiến lược khác, chẳng hạn như lựa chọn thuốc cản quang đồng áp lực thẩm thấu hoặc áp lực thẩm thấu thấp, NAC qua đường uống, statin và RIPC, cần được xác nhận bằng nhiều nghiên cứu thêm nữa. Cuối cùng, trên bệnh nhân bệnh thận mạn tiến triển, không có bằng chứng chắc chắn ủng hộ hiệu quả của việc sử dụng thường quy điều trị thay thế thận chu phẫu. Về vấn đề này, có ý kiến cho rằng cần phải cá thể hóa trong việc đánh giá từng trường hợp theo lâm sàng cụ thể.

Tài liệu tham khảo

1. Bartels, E. D., Brun, et al. (1954) Acute Anuria following intravenous pyelography in a patient with myelomatosis. *Acta Medica Scandinavica* 150, 297-302.
2. Nash, K., Hafeez, et al. Hospital-acquired renal insufficiency. *Am. J. Kidney Dis.* 39, 930-936 (2002).
3. McCullough, P. A., Choi, et al. (2016) Contrast-Induced Acute Kidney Injury. *Journal of the American College of Cardiology* 68, 1465-1473.
4. McDonald RJ, McDonald JS, Bida JP, et al. Intravenous contrast material-induced nephropathy: causal or coincident phenomenon? *Radiology* 2013; 267(1):106-118.
5. 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;44:1393-9.
6. Stacul F, van der Molen A, Reimer P, et al. Contrast induced nephropathy: updated ESUR Contrast Media Safety Committee guidelines. *Eur Radiol* 2011; 21:2527-41.
7. Slocum NK, Grossman PM, Moscucci M, et al. The changing definition of contrast-induced nephropathy and its clinical implications: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J* 2008;163: 829-34.
8. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, et al. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8:R204-12.
9. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
10. Group AKIW. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) - Clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2: 1-138.
11. Dharnidharka VR, Kwon C, Stevens G. Serum cystatin C is superior to serum creatinine as a marker of kidney function: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2002;40:221-6.
12. Briguori C, Visconti G, Rivera NV, et al. Cystatin C and contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2010;121:2117-22.
13. Quintavalle C, Anselmi CV, De Micco F, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin and contrast-induced acute kidney injury. *Circ Cardiovasc Interv* 2015;8:e002673.
14. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003;348:491-9.
15. Sreenivasan J, Zhuo M, Khan MS, et al. Anemia (hemoglobin 13 g/dL) as a risk factor for contrast-induced acute kidney injury following coronary angiography. *Am J Cardiol* 2018;122:961-5.
16. Nijssen EC, Rennenberg RJ, Nelemans PJ, et al. Prophylactic hydration to protect renal function from intravascular iodinated contrast material in patients at high risk of contrast-induced nephropathy (AMACING): a prospective, randomised, phase 3, controlled, open-label, non-inferiority trial. *Lancet* 2017;6736:1-11.
17. Lorenzo Azzalini, Sanjog Kalra. Contrast-Induced Acute Kidney Injury—Definitions, Epidemiology, and Implications. *Intervent Cardiol Clin* 2020; 9: 299-309.

18. Azzalini L, Vilca LM, Lombardo F, et al. Incidence of contrast-induced acute kidney injury in a large cohort of all-comers undergoing percutaneous coronary intervention: comparison of five contrast media. *Int J Cardiol* 2018;273:69-73.
19. From AM, Al Badarin FJ, McDonald FS, et al. Iodixanol versus low-osmolar contrast media for prevention of contrast induced nephropathy meta-analysis of randomized, controlled trials. *Circ Cardiovasc Interv* 2010;3:351-8.
20. Tsai TT, Patel UD, Chang TI, et al. Contemporary incidence, predictors, and outcomes of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary interventions: insights from the NCDR Cath-PCI registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2014;7:1-9.
21. Inohara T, Kohsaka S, Miyata H, et al. Performance and validation of the U.S. NCDR acute kidney injury prediction model in Japan. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67:1715-22 .
22. Gurm HS, Seth M, Dixon SR, et al. Contemporary use of and outcomes associated with ultra-low contrast volume in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:222-30.
23. Slocum NK, Grossman PM, Moscucci M, et al. The changing definition of contrast-induced nephropathy and its clinical implications: insights from the Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2). *Am Heart J* 2008;163: 829-34 .
24. Gurm HS, Seth M, Dixon S, et al. Trends in contrast volume use and incidence of acute kidney injury in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *JACC Cardiovasc Interv* 2018; 11:509-11 .
25. Marenzi G, Lauri G, Assanelli E, et al. Contrast-induced nephropathy in patients undergoing primary angioplasty for acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:1780-5 .
26. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Effects of hydration in contrast-induced acute kidney injury after primary angioplasty: a randomized, controlled trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2011;4:456-62 .
27. Azzalini L, Spagnoli V, Ly HQ. Contrast-induced nephropathy: from pathophysiology to preventive strategies. *Can J Cardiol* 2016;32:247-55.
28. Maioli M, Toso A, Leoncini M, et al. Persistent renal damage after contrast-induced acute kidney injury: incidence, evolution, risk factors, and prognosis. *Circulation* 2012;125:3099-107 .
29. Kirtane AJ, Doshi D, Leon MB, et al. Treatment of higher-risk patients with an indication for revascularization: evolution within the field of contemporary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2016;134:422-31 .
30. Demir OM, Lombardo F, Poletti E, et al. Contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention for chronic total occlusion versus non-occlusive coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2018;122:1837-42 .
31. Azzalini L, Ojeda S, Demir OM, et al. Recanalization of chronic total occlusions in patients with vs without chronic kidney disease: the impact of contrast-induced acute kidney injury. *Can J Cardiol* 2018;34:1275-82 .
32. Azzalini L, Poletti E, Lombardo F, et al. Risk of contrast-induced nephropathy in patients undergoing complex percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol* 2019;290:59-63 .
33. Flaherty MP, Pant S, Patel SV, et al. Hemodynamic support with a microaxial percutaneous left ventricular assist device (Impella) protects against acute kidney injury in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. *Circ Res* 2017;120:692-700.

34. Giustino G, Mehran R, Serruys PW, et al. Left main revascularization with PCI or CABG in patients with chronic kidney disease: EXCEL trial. *J Am Coll Cardiol* 2018;72:754-65.
35. Chalmers N, Jackson RW. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment. *Br J Radiol* 1999; 72:701-3.
36. Plaisance BR, Munir K, Share DA, et al. Safety of contemporary percutaneous peripheral arterial interventions in the elderly: insights from the BMC2 PVI (Blue Cross Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium Peripheral Vascular Intervention) Registry. *JACC Cardiovasc Interv* 2011;4: 694-701.
37. Arora P, Davari-farid S, Gannon MP, et al. Low levels of high-density lipoproteins are associated with acute kidney injury following revascularization for chronic limb ischemia. *Ren Fail* 2013;35: 838-44.
38. Kim GS, Ko YG, Shin DH, et al. Elevated serum cystatin C level is an independent predictor of contrast-induced nephropathy and adverse outcomes in patients with peripheral artery disease undergoing endovascular therapy. *J Vasc Surg* 2012; 61:1223-30.
39. Prasad A, Ortiz-Lopez C, Khan A, et al. Acute kidney injury following peripheral angiography and endovascular therapy: a systematic review of the literature. *Catheter Cardiovasc Interv* 2016;88: 264-73.
40. Jhaveri KD, Saratzis AN, Wanchoo R, et al. Endovascular aneurysm repair (EVAR)- and transcatheter aortic valve replacement (TAVR)-associated acute kidney injury. *Kidney Int* 2017;91:1312-23.
41. Kappetein AP, Head SJ, Ge' ne' reux P, et al. Updated standardized endpoint definitions for transcatheter aortic valve implantation: the Valve Academic Research Consortium-2 consensus document. *J Am Coll Cardiol* 2012;60:1438-54.
42. Smith CR, Leon MB, Mack MJ, et al. Transcatheter versus surgical aortic-valve replacement in high-risk patients. *N Engl J Med* 2011;364:2187-98.
43. Leon MB, Smith CR, Mack M, et al. Transcatheter aortic-valve implantation for aortic stenosis in patients who cannot undergo surgery. *N Engl J Med* 2010;363:1597-607.
44. Leon MB, Smith CR, Mack MJ, et al. Transcatheter or surgical aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2016; 374:1609-20.
45. Mack MJ, Leon MB, Thourani VH, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a balloon-expandable valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1695-705.
46. Adams DH, Popma JJ, Reardon MJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding prosthesis. *N Engl J Med* 2014;370:1790-8.
47. Reardon MJ, Van Mieghem NM, Popma JJ, et al. Surgical or transcatheter aortic-valve replacement in intermediate-risk patients. *N Engl J Med* 2017; 376:1321-31.
48. Popma JJ, DeebGM, Yakubov SJ, et al. Transcatheter aortic-valve replacement with a self-expanding valve in low-risk patients. *N Engl J Med* 2019;380:1706-15.
49. Ram P, Mezue K, Pressman G, et al. Acute kidney injury post-transcatheter aortic valve replacement. *Clin Cardiol* 2017;40:1357-62.
50. Thongprayoon C, Cheungpasitporn W, Srivali N, et al. AKI after transcatheter or surgical aortic valve replacement. *J Am Soc Nephrol* 2016;27: 1854-60.
51. Bagur R, Webb JG, Nietlispach F, et al. Acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation: predictive factors, prognostic value, and comparison with surgical aortic valve replacement. *Eur Heart J* 2010;31:865-74.

52. Nuis R-JM, Van Mieghem NM, Tzikas A, et al. Frequency, determinants, and prognostic effects of acute kidney injury and red blood cell transfusion in patients undergoing transcatheter aortic valve implantation. *CatheterCardiovasc Interv* 2011;77:881-9.
53. Chakos A, Wilson-Smith A, Arora S, et al. Long term outcomes of transcatheter aortic valve implantation (TAVI): a systematic review of 5-year survival and beyond. *Ann Thorac Surg* 2017;6:432-43.
54. Auffret V, Lefevre T, Van Belle E, et al. Temporal trend in transcatheter aortic valve replacement in France: FRANCE 2 to FRANCE TAVI. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:42-55.
55. Taramasso M, Latib A, Denti P, et al. Acute kidney injury following MitraClip implantation in high risk patients: incidence, predictive factors and prognostic value. *Int J Cardiol* 2013;169:e24-5.
56. Spieker M, Hellhammer K, Katsianos S, et al. Effect of acute kidney injury after percutaneous mitral valve repair on outcome. *Am J Cardiol* 2018;122: 316-22.
57. Ye J, Cheung A, Yamashita M, et al. Transcatheter aortic and mitral valve-in-valve implantation for failed surgical bioprosthetic valves: an 8-year single-center experience. *JACC Cardiovasc Interv* 2015;8:1735-44.
58. Yoon S, Whisenant BK, Bleiziffer S, et al. Transcatheter mitral valve replacement for degenerated bioprosthetic valves and failed annuloplasty rings. *J Am Coll Cardiol* 2017;70:1121-31.
59. Nombela-Franco L, Rode' s-Cabau J, CruzGonzalez I, et al. Incidence, predictors, and prognostic value of acute kidney injury among patients undergoing left atrial appendage closure. *JACC Cardiovasc Interv* 2018;11:1074-83.
60. Sedaghat A, Vij V, Streit SR, et al. Incidence, predictors, and relevance of acute kidney injury in patients undergoing left atrial appendage closure with Amplatzer occluders: a multicentre observational study. *Clin Res Cardiol* 2019.
61. Mehran R, Dangas GD, Weisbord SD. Contrast-Associated Acute Kidney Injury. *N Engl J Med*. 2019 May 30;380(22):2146-2155.
62. Heyman SN, Rosen S, Rosenberger C. Renal parenchymal hypoxia, hypoxia adaptation, and the pathogenesis of radiocontrast nephropathy. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3:288-96.
63. Romano G, Briguori C, Quintavalle C, et al. Contrast agent and renal cell apoptosis. *Eur Heart J* 2008;29(20):2569-76.
64. Haller C, Hizoh I. The cytotoxicity of iodinated radiocontrast agents on renal cells in vitro. *Invest Radiol* 2004;39:149-54.
65. Sendeski MM. Pathophysiology of renal tissue damage by iodinated contrast media. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2011;38:292-9.
66. Ward DB, Brown KC, Valentovic MA. Radiocontrast agent diatrizoic acid induces mitophagy and oxidative stress via calcium dysregulation. *Int J Mol Sci* 2019;20(17) [pii:E4074].
67. Liu B, Chai Y, Guo W. MicroRNA-188 aggravates contrast-induced apoptosis by targeting SRSF7 in novel isotonic contrast-induced acute kidney injury rat models and renal tubular epithelial cells. *Ann Transl Med* 2019;7(16):378.
68. Heyman SN, Rosen S, Khamaisi M, et al. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy. *Invest Radiol* 2010;45:188-95.
69. Katzberg RW. Contrast medium-induced nephrotoxicity; which pathway? *Radiology* 2005;235:752-5 .

70. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int* 2005;68:14-22.
71. Briguori C, Donnarumma E, Quintavalle C, et al. Contrast induced acute kidney injury: potential new strategies. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2015;24:145-53.
72. Sendeski MM, Persson AB, Liu ZZ, et al. Iodinated contrast media cause endothelial damage leading to vasoconstriction of human and rat vasa recta. *Am J Physiol Renal Physiol* 2012;303: 1592-8.
73. Morcos R, Kucharik M, Bansal P, et al. Contrast-Induced Acute Kidney Injury: Review and Practical Update. *Clin Med Insights Cardiol.* 2019;13:1179546819878680.
74. Baylis C. Sexual dimorphism in the aging kidney: differences in the nitric oxide system. *Nat Rev Nephrol* 2009;5:384-96.
75. Delp MD, Behnke BJ, Spier SA, et al. Ageing diminishes endothelium-dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol* 2008;586:1161-8.
76. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S, et al. Why is diabetes mellitus a risk factor for contrast-induced nephropathy? *Biomed Res Int* 2013;2013:123589.
77. Brezis M, Rosen S. Hypoxia of the renal medulla—its implications for disease. *N Engl J Med* 1995;332: 647-55.
78. Heyman SN, Reichman J, Brezis M. Pathophysiology of radiocontrast nephropathy. *Invest Radiol* 1999;34:685-91.
79. Costanzo L. *Physiology*, 6th ed. Elsevier; 2017, Chapter 6.
80. Boron W, Boulpaep E. *Medical Physiology*. 3rd ed. Elsevier; 2016, Chapter 33.
81. Pallone TL, Turner MR, Edwards A, et al. Countercurrent exchange in the renal medulla. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2003;284:R1153-75.
82. Speck U. *Contrast media: overview, use and pharmaceutical aspects* [corrected]. 4th edition. Berlin: Springer; 1999. p. 8-83 .
83. Heyman SN, Rosenberger C, Rosen S. Regional alterations in renal hemodynamics and oxygenation: a role in contrast medium-induced nephropathy. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(Suppl 1):i6-11.
84. Liu ZZ, Viegas VU, Perlewitz A, et al. Iodinated contrast media differentially affect afferent and efferent arteriolar tone and reactivity in mice: a possible explanation for reduced glomerular filtration rate. *Radiology* 2012;265:762-71.
85. Seeliger E, Cantow K, Arakelyan K, et al. Low-dose nitrite alleviates early effects of an X-ray contrast medium on renal hemodynamics and oxygenation in rats. *Invest Radiol* 2014;49:70-7.
86. Lauver DA, Carey EG, Bergin IL, et al. Sildenafil citrate for prophylaxis of nephropathy in an animal model of contrast-induced acute kidney injury. *PLoS One* 2014; 9(11): e113598.
87. Armaly Z, Artol S, Jabbour AR, et al. Impact of pretreatment with carnitine and tadalafil on contrast-induced nephropathy in CKD patients. *Ren Fail* 2019;41(1):976-86.
88. Sendeski M, Patzak A, Persson PB. Constriction of the vasa recta, the vessels supplying the area at risk for acute kidney injury, by four different iodinated contrast media, evaluating ionic, non-ionic, monomeric and dimeric agents. *Invest Radiol* 2010;45:453-7.

89. Hoang K, Tan JC, Derby G, et al. Determinants of glomerular hypofiltration in aging humans. *Kidney Int* 2003;64:1417-24.
90. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis* 2010;17: 302-7.
91. Schrier RW. Role of diminished renal function in cardiovascular mortality: marker or pathogenetic factor? *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(1):1-8.
92. Lenhard DC, Pietsch HM, Sieber MA, et al. The osmolality of non-ionic, iodinated contrast agents as an important factor for renal safety. *Invest Radiol* 2012;47:503-10.
93. Lenhard DC, Frisk AL, Lengersfeld P, et al. The effect of iodinated contrast agent properties on renal kinetics and oxygenation. *Invest Radiol* 2013;48:175-82.
94. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016;164(6):417-24.
95. O'Sullivan ED, Hughes J, Ferenbach DA. Renal aging: causes and consequences. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28:407-420.
96. Bolignano D, Mattace-Raso F, Sijbrands EJ, Zoccali C. The aging kidney revisited: a systematic review. *Ageing Res Rev*. 2014;14:65-80.
97. Muslem R, Caliskan K, Akin S, et al. Effect of age and renal function on survival after left ventricular assist device implantation. *Am J Cardiol*. 2017;120: 2221-2225.
98. Denegri A, Mehran R, Holy E, et al. Post procedural risk assessment in patients undergoing trans aortic valve implantation according to the age, creatinine, and ejection fraction-7 score: advantages of age, creatinine, and ejection fraction-7 in stratification of post-procedural outcome. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2019;93: 141-148.
99. Weinstein JR, Anderson S. The aging kidney: physiological changes. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2010;17:302-307.
100. Fliser D, Franek E, Joest M, et al. Renal function in the elderly: impact of hypertension and cardiac function. *Kidney Int*. 1997;51: 1196-1204.
101. Delp MD, Behnke BJ, Spier SA, et al. Ageing diminishes endothelium-dependent vasodilatation and tetrahydrobiopterin content in rat skeletal muscle arterioles. *J Physiol*. 2008;586:1161-1168.
102. Baylis C. Sexual dimorphism in the aging kidney: differences in the nitric oxide system. *Nat Rev Nephrol*. 2009;5:384-396.
103. Do C. Intravenous contrast: friend or foe? a review on contrast induced nephropathy. *Adv Chronic Kidney Dis* 2017;24(3):147-149.
104. Heyman SN, Clark BA, Kaiser N, et al. Radiocontrast agents induce endothelin release in vivo and in vitro. *J Am Soc Nephrol* 1992;3(1):58-65.
105. McCullough P. Contrast-induced acute kidney injury. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51(15):1419-1428.
106. Pistolesi V, Regolisti G, Morabito S, et al. Contrast medium induced acute kidney injury: a narrative review. *J Nephrol*. 2018 Dec;31(6):797-812.
107. Mehran R, Aymong E, Nikolsky E. A simple risk score for prediction of contrast-induced nephropathy after percutaneous coronary intervention. *ACC Curr J Rev* 2005;14(3):41.

108. B.A. Bartholomew, K.J. Harjai, S. Dukkupati, et al. Impact of nephropathy after percutaneous coronary intervention and a method for risk stratification, *Am. J. Cardiol.* 93 (12) (2004) 1515-1519.
109. Y.L. Chen, N.K. Fu, J. Xu, et al. A simple preprocedural score for risk of contrast-induced acute kidney injury after percutaneous coronary intervention, *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 83 (1) (2014) E8-16.
110. Y.M. Gao, D. Li, H. Cheng, et al. Derivation and validation of a risk score for contrast-induced nephropathy after cardiac catheterization in Chinese patients, *Clin. Exp. Nephrol.* 18 (6) (2014) 892-898.
111. K.Y. Lin, W.P. Zheng, W.J. Bei, et al. A novel risk score model for prediction of contrast-induced nephropathy after emergent percutaneous coronary intervention, *Int. J. Cardiol.* 230 (2017) 402-412.
112. S. Koowattananatichai, T. Chantadansuwan, A. Kaladee, et al. Practical risk stratification score for prediction of contrast-induced nephropathy after primary percutaneous coronary intervention in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction, *Cardiol Res* 10 (6) (2019) 350-357.
113. Z. Ni, Y. Liang, N. Xie, et al. Simple pre-procedure risk stratification tool for contrast-induced nephropathy, *J Thorac Dis* 11 (4) (2019) 1597-1610.
114. D. Capodanno, M. Ministeri, F. Dipasqua, et al. Risk prediction of contrast-induced nephropathy by ACEF score in patients undergoing coronary catheterization, *J. Cardiovasc. Med. (Hagerstown)* 17 (7) (2016) 524-529.
115. N.E. Ibrahim, C.P. McCarthy, S. Shrestha, et al. A clinical, proteomics, and artificial intelligence-driven model to predict acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography, *Clin. Cardiol.* 42 (2) (2019) 292-298.
116. Wichmann JL, Katzberg RW, Litwin SE, et al (2015). Contrast-induced nephropathy. *Circulation* 132:1931-1936.
117. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, et al (2002). Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 105:2259-2264.
118. Narula A, Mehran R, Weisz G, et al (2014). Contrast-induced acute kidney injury after primary percutaneous coronary intervention: results from the HORIZONS-AMI substudy. *Eur Heart J* 35:1533-1540.
119. McCullough PA, Wolyn R, Rocher LL, et al (1997). Acute renal failure after coronary intervention: incidence, risk factors, and relationship to mortality. *Am J Med* 103:368-375.
120. Weisbord SD, Chen H, Stone RA, et al (2006). Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography. *J Am Soc Nephrol* 17:2871-2877.
121. Vuurmans T, Byrne J, Fretz E, et al (2010). Chronic kidney injury in patients after cardiac catheterisation or percutaneous coronary intervention: a comparison of radial and femoral approaches (from the British Columbia Cardiac and Renal Registries). *Heart* 96:1538-1542.
122. Drey N, Roderick P, Mullee M, et al (2003). A population-based study of the incidence and outcomes of diagnosed chronic kidney disease. *Am J Kidney Dis* 42: 677-684.

123. Freeman RV, O'Donnell M, Share D, et al. Blue Cross-Blue Shield of Michigan Cardiovascular Consortium (BMC2) (2002). Nephropathy requiring dialysis after percutaneous coronary intervention and the critical role of an adjusted contrast dose. *Am J Cardiol* 90:1068-1073.
124. Nikolsky E, Mehran R, Turcot D, et al (2004). Impact of chronic kidney disease on prognosis of patients with diabetes mellitus treated with percutaneous coronary intervention. *Am J Cardiol* 94:300-305.
125. Sharma A, Mucino MJ, Ronco C. Renal functional reserve and renal recovery after acute kidney injury. *Nephron Clin Pract*. 2014;127(1-4):94-100.
126. Rudnick MR, Berns JS, Cohen RM, Goldfarb S. Nephrotoxic risks of renal angiography: contrast media-associated nephrotoxicity and atheroembolism--a critical review. *Am J Kidney Dis*. 1994 Oct;24(4):713-27.
127. Rich MW, Crecelius CA. Incidence, risk factors, and clinical course of acute renal insufficiency after cardiac catheterization in patients 70 years of age or older. A prospective study. *Arch Intern Med*. 1990 Jun;150(6):1237-42.
128. Schwab SJ, Hlatky MA, Pieper KS, Davidson CJ, Morris KG, Skelton TN, Bashore TM. Contrast nephrotoxicity: a randomized controlled trial of a nonionic and an ionic radiographic contrast agent. *N Engl J Med*. 1989 Jan 19;320(3):149-53.
129. Michael R Rudnick. *Contrast-associated and contrast-induced acute kidney injury: Clinical features, diagnosis, and management* - UpToDate, Jun 2021.
130. Sirota JC, Klawitter J, Edelstein CL. Biomarkers of acute kidney injury. *J Toxicol*. 2011;2011:328120.
131. Ostermann M, Philips BJ, Forni LG. Clinical review: biomarkers of acute kidney injury: where are we now? *Crit Care*. 2012;16(5):233.
132. Strimbu K, Tavel JA. What are biomarkers? *Curr Opin HIV AIDS*. 2010;5(6):463-466.
133. Mussap M, Noto A, Fanos V, et al. Emerging biomarkers and metabolomics for assessing toxic nephropathy and acute kidney injury (AKI) in neonatology. *Biomed Res Int*. 2014;2014:602526.
134. Andreucci M, Faga T, Riccio E, et al. The potential use of biomarkers in predicting contrast-induced acute kidney injury. *Int J Nephrol Renovasc Dis*. 2016 Sep 9;9:205-21.
135. Briguori C, Colombo A, Violante A, et al. Standard vs double dose of N-acetylcysteine to prevent contrast agent associated nephrotoxicity. *Eur Heart J*. 2004;25(3):206-211.
136. Andreucci VE, Fuiano G, Stanziale P, et al. Role of renal biopsy in the diagnosis and prognosis of acute renal failure. *Kidney Int Suppl*. 1998;66:S91-S95.
137. Briguori C, Quintavalle C, Donnarumma E, et al. Novel biomarkers for contrast-induced acute kidney injury. *Biomed Res Int*. 2014;2014:568738.
138. J. Mishra, C. Dent, R. Tarabishi et al., "Neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a biomarker for acute renal injury after cardiac surgery," *Lancet*, vol. 365, no. 9466, pp. 1231-1238, 2005.
139. D. S. Wheeler, P. Devarajan, Q. Ma et al., "Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) as a marker of acute kidney injury in critically ill children with septic shock," *Critical Care Medicine*, vol. 36, no. 4, pp. 1297-1303, 2008.

140. M. Zappitelli, K. K. Washburn, A. A. Arikan et al., "Urine neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early marker of acute kidney injury in critically ill children: A Prospective Cohort Study," *Critical Care*, vol. 11, article R84, 2007.
141. G. Wagener, G. Gubitosa, S. Wang, et al, "Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin and acute kidney injury after cardiac surgery," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 52, no. 3, pp. 425-433, 2008.
142. H. Bachorzewska-Gajewska, J. Malyszko, E. Sitniewska, et al, "Neutrophil-gelatinase-associated lipocalin and renal function after percutaneous coronary interventions," *American Journal of Nephrology*, vol. 26, no. 3, pp. 287-292, 2006.
143. R. Hirsch, C. Dent, H. Pfriem et al., "NGAL is an early predictive biomarker of contrast-induced nephropathy in children," *Pediatric Nephrology*, vol. 22, no. 12, pp. 2089-2095, 2007.
144. A. Tasanarong, A. Vohakiat, P. Hutayanon, et al, "New strategy of α - and γ -tocopherol to prevent contrast-induced acute kidney injury in chronic kidney disease patients undergoing elective coronary procedures," *Nephrology Dialysis Transplantation*, vol. 28, no. 2, pp. 337-344, 2013.
145. M. Haase, R. Bellomo, P. Devarajan, et al, "Accuracy of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL) in diagnosis and prognosis in acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis," *American Journal of Kidney Diseases*, vol. 54, no. 6, pp. 1012-1024, 2009.
146. M. Haase, P. Devarajan, A. Haase-Fielitz et al., "The outcome of neutrophil gelatinase-associated lipocalin-positive subclinical acute kidney injury: a multicenter pooled analysis of prospective studies," *Journal of the American College of Cardiology*, vol. 57, no. 17, pp. 1752-1761, 2011.
147. Xu J, Li G, Wang P, et al. Renalase is a novel, soluble monoamine oxidase that regulates cardiac function and blood pressure. *J Clin Invest* 2005;115:1275-1280.
148. Hennebry SC, Eikelis N, Socratous F, et al. Renalase, a novel soluble FAD-dependent protein, is synthesized in the brain and peripheral nerves. *Mol Psychiatry* 2010;15:234-236.
149. Desir GV: Regulation of blood pressure and cardiovascular function by renalase. *Kidney Int* 2009;76:366-370.
150. Desir GV: Renalase is a novel renal hormone that regulates cardiovascular function. *J Am Soc Hypertens* 2007; 1:99-103.
151. Quelhas-Santos J, Sampaio-Maia B, Simões-Silva L, et al. Sodium-dependent modulation of systemic and urinary renalase expression and activity in the rat remnant kidney. *J Hypertens* 2013;31:543-552; discussion 552-553.
152. Desir GV, Peixoto AJ: Renalase in hypertension and kidney disease. *Nephrol Dial Transplant* 2014;29:22-28.
153. Zhang F, Lu Z, Wang F. Advances in the pathogenesis and prevention of contrast-induced nephropathy. *Life Sci.* 2020 Oct 15;259:118379.
154. Gurm HS, Dixon SR, Smith DE, et al. Renal function-based contrast dosing to define safe limits of radiographic contrast media in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *J Am Coll Cardiol* 2011;58:907-14.
155. Gurm HS, Seth M, Dixon SR, et al. Contemporary use of and outcomes associated with ultralow contrast volume in patients undergoing percutaneous coronary interventions. *Catheter Cardiovasc Interv* 2019;93:222-30.

156. Azzalini L, Laricchia A, Regazzoli D, et al. Ultra-low contrast percutaneous coronary intervention to minimize the risk for contrast-induced acute kidney injury in patients with severe chronic kidney disease. *J Invasive Cardiol* 2019;31:176-82.
157. Cigarroa, R. G., Lange, et al (1989). Dosing of contrast material to prevent contrast nephropathy in patients with renal disease. *The American Journal of Medicine* 1989; 86: 649-652.
158. Laskey, W. K., Jenkins, et al. Volume-to-creatinine clearance ratio: a pharmacokinetically based risk factor for prediction of early creatinine increase after percutaneous coronary intervention. *Journal of the American College of Cardiology* 2007; 50, 584-590
159. Yamamoto, M., Hayashida, et al. Renal function-based contrast dosing predicts acute kidney injury following transcatheter aortic valve implantation. *JACCCardiovascular Interventions* 2013; 6, 479-486.
160. S.J. Duffy, P. Ruygrok, C.P. Juergens, et al. Removal of contrast media from the coronary sinus attenuates renal injury after coronary angiography and intervention, *J. Am. Coll. Cardiol.* 56 (6) (2010) 525-526.
161. H.D. Danenberg, C. Lotan, B. Varshitski, et al. Removal of contrast medium from the coronary sinus during coronary angiography: feasibility of a simple and available technique for the prevention of nephropathy, *Cardiovasc Revasc Med* 9 (1) (2008) 9-13.
162. O.A. Diab, M. Helmy, Y. Gomaa, et al. Efficacy and safety of coronary sinus aspiration during coronary angiography to attenuate the risk of contrastinduced acute kidney injury in predisposed patients, *Circ Cardiovasc Interv* 10 (1) (2017) e004348.
163. A. Prasad, C. Ortiz-Lopez, D.M. Kaye, et al. The use of the avert system to limit contrast volume administration during peripheral angiography and intervention, *Catheter. Cardiovasc. Interv.* 86 (7) (2015) 1228-1233.
164. S. Desch, G. Fuernau, J. Poss, et al. Impact of a novel contrast reduction system on contrast savings in coronary angiography - the DyeVert randomised controlled trial, *Int. J. Cardiol.* 257 (2018) 50-53.
165. R. Mehran, M. Faggioni, J. Chandrasekhar, et al. Effect of a contrast modulation system on contrast media use and the rate of acute kidney injury after coronary angiography, *JACC Cardiovasc Interv* 11(16) (2018) 1601-1610.
166. Barrett BJ, Carlisle EJ. Metaanalysis of the relative nephrotoxicity of high-and low-osmolality iodinated contrast media. *Radiology* 1993; 188:171-178.
167. Aspelin P, Aubry P, Fransson SG, et al. Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of IsoOsmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography. *N Engl J Med* 2003; 348:491-499.
168. Rudnick MR, Davidson C, Laskey W, et al. Nephrotoxicity of iodixanol versus ioversol in patients with chronic kidney disease: the Visipaque Angiography/Interventions with Laboratory Outcomes in Renal Insufficiency (VALOR) Trial. *Am Heart J* 2008; 156:776-782.
169. Solomon RJ, Natarajan MK, Doucet S, et al. Investigators of the CARE Study. Cardiac Angiography in Renally Impaired Patients (CARE) study: a randomized double-blind trial of contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease. *Circulation* 2007; 115:3189-3196.
170. 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.

171. Eng J, Wilson RF, Subramaniam RM, et al. Comparative effect of contrast media type on the incidence of contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med* 2016; 164:417-424.
172. Pandya B, Chalhoub JM, Parikh V, et al. Contrast media use in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Int J Cardiol* 2017; 228:137-144.
173. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012; S2:1-138.
174. Ali ZA, Karimi Galougahi K, Nazif T, et al. Imaging- and physiology-guided percutaneous coronary intervention without contrast administration in advanced renal failure: a feasibility, safety, and outcome study. *Eur Heart J* 2016;37:3090-5.
175. Frick K, Michael TT, Alomar M, et al. Low molecular weight dextran provides similar optical coherence tomography coronary imaging compared to radiographic contrast media. *Catheter Cardiovasc Interv* 2014;84:727-31.
176. Feest TG. Low molecular weight dextran: a continuing cause of acute renal failure. *Br Med J* 1976;2:1300.
177. M. Andreucci, R. Solomon, A. Tasanarong, Side effects of radiographic contrast media: pathogenesis, risk factors, and prevention, *Biomed. Res. Int.* 2014 (2014) 741018.
178. E.C. Nijssen, P.J. Nelemans, R.J. Rennenberg, et al. Prophylaxis in high-risk patients with eGFR < 30 ml/min/1.73 m²: get the balance right, *Investig. Radiol.* 54 (9) (2019) 580-588.
179. E.C. Nijssen, P.J. Nelemans, R.J. Rennenberg, et al. Impact on clinical practice of updated guidelines on iodinated contrast material: CINART, *Eur. Radiol.* 30 (7) (2020) 4005-4013.
180. Qian G, Fu Z, Guo J, et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Central Venous Pressure-Guided Fluid Administration in Chronic Kidney Disease and Congestive Heart Failure Patients. *JACC Cardiovasc Interv.* 2016 Jan 11;9(1):89-96.
181. Brar SS, Aharonian V, Mansukhani P, et al. Haemodynamic-guided fluid administration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: the POSEIDON randomised controlled trial. *Lancet.* 2014 May 24;383(9931):1814-23.
182. Maioli Mauro, Toso Anna, Leoncini Mario, et al. "Bioimpedance-Guided Hydration for the Prevention of Contrast-Induced Kidney Injury: The HYDRA Study". *Journal of the American College of Cardiology* 2018, 71 (25), 2880-2889.
183. Yan Y; Ye M., Dong X., et al. Prevention of Contrast-Induced Nephropathy by Inferior Vena Cava Ultrasonography-Guided Hydration in Chronic Heart Failure Patients. *Cardiology* 2021, 146, 187-194.
184. Fahling M., Seeliger E., Patzak A., et al. Understanding and preventing contrast-induced acute kidney injury. *Nat. Rev.Nephrol.* 2017, 13, 169-180.
185. Zhang W., Zhang J., Yang B. et al. Effectiveness of oral hydration in preventing contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing coronary angiography or intervention: A pairwise and network meta-analysis. *Coron. Artery Dis.* 2018, 29, 286-293.
186. Hiremath S., Akbari A., Shabana, et al. Prevention of contrast-induced acute kidney injury: Is simple oral hydration similar to intravenous? A systematic review of the evidence. *PLoS ONE* 2013, 8, e60009.

187. Sebastia C., Paez-Carpio A., Guillen E, et al. Oral hydration compared to intravenous hydration in the prevention of post-contrast acute kidney injury in patients with chronic kidney disease stage IIIb: A phase III non-inferiority study (NICIR study). *Eur. J. Radiol.* 2021, 136, 109509.
188. Kong D.G., Hou Y.F., Ma, L.L, et al. Comparison of oral and intravenous hydration strategies for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography or angioplasty: A randomized clinical trial. *Acta Cardiol.* 2012, 67, 565-569.
189. Marenzi G, Ferrari C, Marana I, et al. Prevention of contrast nephropathy by furosemide with matched hydration: the MYTHOS (induced diuresis with matched hydration compared to standard hydration for contrast induced nephropathy prevention) trial. *J Am Coll Cardiol Intv* 2012;5:90-7.
190. Briguori C, Visconti G, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency After Contrast Media Administration Trial II (REMEDIAL II): RenalGuard System in highrisk patients for contrast-induced acute kidney injury. *Circulation* 2011;124:1260-9.
191. Zapata-Chica CA, Bello Marquez D, Serna-Higuita LM, et al. Sodium bicarbonate versus isotonic saline solution to prevent contrast-induced nephropathy: a systematic review and meta-analysis. *Colomb Med.* 2015; 46: 90-103.
192. Thayssen P, Lassen JF, Jensen SE, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with N-acetylcysteine or sodium bicarbonate in patients with ST-segment-myocardial infarction. *Circ Cardiovasc Interv.* 2014; 7: 216-224.
193. Weisbord SD, Gallagher M, Jneid H, et al. Outcomes after angiography with sodium bicarbonate and acetylcysteine. *N Engl J Med.* 2018; 378: 603-614.
194. Garcia S, Bhatt DL, Gallagher M, et al. Strategies to reduce acute kidney injury and improve clinical outcomes following percutaneous coronary intervention: a subgroup analysis of the PRESERVE trial. *JACC Cardiovasc Interv.* 2018; 11: 2254-2261.
195. G. Patti, E. Ricottini, A. Nusca, et al. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty—contrast-induced nephropathy] trial, *Am. J. Cardiol.* 108 (1) (2011) 1-7.
196. A. Toso, M. Leoncini, M. Maioli, et al. Relationship between inflammation and benefits of early high-dose rosuvastatin on contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndrome: the pathophysiological link in the PRATO-ACS study (protective effect of rosuvastatin and antiplatelet therapy on contrast-induced nephropathy and myocardial damage in patients with acute coronary syndrome undergoing coronary intervention), *JACC Cardiovasc Interv.* 7 (12) (2014) 1421-1429.
197. C. Quintavalle, D. Fiore, F. De Micco, et al. Impact of a high loading dose of atorvastatin on contrast-induced acute kidney injury, *Circulation* 126 (25) (2012) 3008-3016.
198. G. Patti, E. Ricottini, A. Nusca, et al. Short-term, high-dose atorvastatin pretreatment to prevent contrast-induced nephropathy in patients with acute coronary syndromes undergoing percutaneous coronary intervention (from the ARMYDA-CIN [atorvastatin for reduction of myocardial damage during angioplasty—contrast-induced nephropathy] trial, *Am. J. Cardiol.* 108 (1) (2011) 1-7.

199. Persson PB, Hansell P, Liss P. Pathophysiology of contrast medium-induced nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Jul;68(1):14-22.
200. Trivedi H, Daram S, Szabo A, et al. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med.* 2009 Sep;122(9):874.e9-15.
201. Calvin AD, Misra S, Pflueger A. Contrast-induced acute kidney injury and diabetic nephropathy. *Nat Rev Nephrol.* 2010 Nov;6(11):679-88.
202. ACT Investigators. Acetylcysteine for prevention of renal outcomes in patients undergoing coronary and peripheral vascular angiography: main results from the randomized Acetylcysteine for Contrast-induced nephropathy Trial (ACT). *Circulation.* 2011 Sep 13;124(11):1250-9.
203. Vicente-Vicente L, González-Calle D, Casanova AG, et al. Quercetin, a Promising Clinical Candidate for The Prevention of Contrast-Induced Nephropathy. *Int J Mol Sci.* 2019 Oct 8;20(19):4961.
204. Yang KJ, Kim JH, Chang YK, et al. Inhibition of xanthine oxidoreductase protects against contrast-induced renal tubular injury by activating adenosine monophosphate-activated protein kinase. *Free Radic Biol Med.* 2019 Dec;145:209-220.
205. Oh HJ, Oh H, Nam BY, et al. The protective effect of klotho against contrast-associated acute kidney injury via the antioxidative effect. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2019 Oct 1;317(4):F881-F889.
206. Wong PC, Li Z, Guo J, et al. Pathophysiology of contrast-induced nephropathy. *Int J Cardiol.* 2012 Jul 12;158(2):186-92.
207. Dai B, Liu Y, Fu L, et al. Effect of theophylline on prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis.* 2012 Sep;60(3):360-70.
208. 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 Jun;223(3):772-9.
209. Huber W, Jeschke B, Page M, et al. Reduced incidence of radiocontrast-induced nephropathy in ICU patients under theophylline prophylaxis: a prospective comparison to series of patients at similar risk. *Intensive Care Med.* 2001 Jul;27(7):1200-9.
210. Lu TM, Hsu CP, Chang CF, et al. Asymmetric dimethylarginine predicts the risk of contrast-induced acute kidney injury in patients undergoing cardiac catheterization. *Atherosclerosis.* 2016 Nov;254:161-166.
211. Lin HH, Lee TS, Lin SJ, et al. DDAH-2 alleviates contrast medium iopromide-induced acute kidney injury through nitric oxide synthase. *Clin Sci (Lond).* 2019 Dec 12;133(23):2361-2378.
212. Iordache AM, Buga AM, Albulescu D, et al. Phosphodiesterase-5 inhibitors ameliorate structural kidney damage in a rat model of contrast-induced nephropathy. *Food Chem Toxicol.* 2020 Sep;143:111535.
213. Yin WJ, Zhou LY, Li DY, et al. Protective Effects of Amlodipine Pretreatment on Contrast-Induced Acute Kidney Injury And Overall Survival In Hypertensive Patients. *Front Pharmacol.* 2020 Feb 11;11:44.
214. Mamoulakis C, Tsarouhas K, Fragkiadoulaki I, et al. Contrast-induced nephropathy: Basic concepts, pathophysiological implications and prevention strategies. *Pharmacol Ther.* 2017 Dec;180:99-112.

215. Spargias K, Adreanides E, Demerouti E, et al. Iloprost prevents contrast-induced nephropathy in patients with renal dysfunction undergoing coronary angiography or intervention. *Circulation*. 2009 Nov 3;120(18):1793-9.
216. Quintavalle C, Donnarumma E, Fiore D, et al. Therapeutic strategies to prevent contrast-induced acute kidney injury. *Curr Opin Cardiol*. 2013 Nov;28(6):676-82.
217. Er F, Nia AM, Dopp H, et al. Ischemic preconditioning for prevention of contrast medium-induced nephropathy: randomized pilot RenPro Trial (Renal Protection Trial). *Circulation*. 2012 Jul 17;126(3):296-303.
218. Igarashi G, Iino K, Watanabe H, et al. Remote ischemic pre-conditioning alleviates contrast-induced acute kidney injury in patients with moderate chronic kidney disease. *Circ J*. 2013;77(12):3037-44.
219. Hu J, Liu S, Jia P, et al. Protection of remote ischemic preconditioning against acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care*. 2016 Apr 20;20(1):111.
220. Moretti C, Cerrato E, Cavallero E, et al. The EUROpean and Chinese cardiac and renal Remote Ischemic Preconditioning Study (EURO-CRIPS CardioGroup I): A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2018 Apr 15;257:1-6.
221. Wang F, Yin J, Lu Z, et al. Limb ischemic preconditioning protects against contrast-induced nephropathy via reninase. *EBioMedicine*. 2016 Jul;9:356-365.
222. Wang F, Zhang G, Xing T, et al. Reninase contributes to the renal protection of delayed ischemic preconditioning via the regulation of hypoxia-inducible factor-1 α . *J Cell Mol Med*. 2015 Jun;19(6):1400-9.
223. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *EuroIntervention*. 2019; 14: 1435-1534.
224. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, et al. 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention. *J Am Coll Cardiol*. 2011; 58: e44-e122.
225. Agostoni P, Biondi-Zoccai GG, de Benedictis ML, et al. Radial versus femoral approach for percutaneous coronary diagnostic and interventional procedures; systematic overview and meta-analysis of randomized trials. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44:349-56.
226. Mann T, Cubeddu G, Bowen J, et al. Stenting in acute coronary syndromes: a comparison of radial versus femoral access sites. *J Am Coll Cardiol*. 1998;32:572-6.
227. Ando G, Costa F, Trio O, et al. Impact of vascular access on acute kidney injury after percutaneous coronary intervention. *Cardiovasc Revasc Med*. 2016;17:333-8.
228. Ando G, Cortese B, Russo F, et al. Acute kidney injury after radial or femoral access for invasive acute coronary syndrome management AKI-MATRIX. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69:2592-603.
229. Aragon J, Lee MS, Kar S, et al. Interventions c. Percutaneous left ventricular assist device: "TandemHeart" for high-risk coronary intervention. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2005;65:346-52.
230. Cohen MG, Matthews R, Maini B, et al. Percutaneous left ventricular assist device for high-risk percutaneous coronary interventions: real-world versus clinical trial experience. *Am Heart J*. 2015;170:872-9.
231. Burzotta F, Trani C, Doshi SN, et al. Impella ventricular support in clinical practice: collaborative viewpoint from a European expert user group. *Int J Cardiol*. 2015;201:684-91.

232. Sauren LD, Accord RE, Hamzeh K, et al. Combined impella and intra-aortic balloon pump support to improve both ventricular unloading and coronary blood flow for myocardial recovery: an experimental study. *Artif Org.* 2007;31:839-42.
233. Dixon SR, Henriques JP, Mauri L, et al. A prospective feasibility trial investigating the use of the Impella 2.5 system in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (The PROTECT I Trial): initial US experience. *JACC Cardiovasc Interv.* 2009;2:91-6.
234. O'Neill WW, Kleiman NS, Moses J, et al. A prospective, randomized clinical trial of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention: the PROTECT II study. *Circulation.* 2012;126:1717-27.
235. O'Neill WW, Schreiber T, Wohns DH, Rihal C, et al. The current use of Impella 2.5 in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock: results from the USpella Registry. *J Interv Cardiol.* 2014;27:1-11.
236. Dangas GD, Kini AS, Sharma SK, et al. Impact of hemodynamic support with Impella 2.5 versus intra-aortic balloon pump on prognostically important clinical outcomes in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention (from the PROTECT II randomized trial). *Am J Cardiol.* 2014;113:222-8.
237. Flaherty MP, Pant S, Patel SV, et al. Hemodynamic support with a microaxial percutaneous left ventricular assist device (Impella) protects against acute kidney injury in patients undergoing high-risk percutaneous coronary intervention. *Circ Res.* 2017;120:692-700.
238. Dhruva SS, Ross JS, Mortazavi BJ, et al. Association of use of an intravascular microaxial left ventricular assist device vs intra-aortic balloon pump with in-hospital mortality and major bleeding among patients with acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. *JAMA.* 2020;323(8):734-45.
239. Deray G (2006). Dialysis and iodinated contrast media. *Kidney Int Suppl* 100:S25-29.
240. Cruz DN, Perazella MA, Bellomo R, et al (2006). Extracorporeal blood purification therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Kidney Dis* 48:361-371.
241. Lee PT, Chou KJ, Liu CP, et al (2007). Renal protection for coronary angiography in advanced renal failure patients by prophylactic hemodialysis. A randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 50:1015-1020.
242. Cruz DN, Goh CY, Marenzi G, et al (2012). Renal replacement therapies for prevention of radiocontrast-induced nephropathy: a systematic review. *Am J Med* 125:66-78.e3.
243. Guastoni C, Bellotti N, Poletti F, et al (2014). 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* 113:588-592.
245. Choi MJ, Yoon JW, Han SJ, et al (2014). The prevention of contrast-induced nephropathy by simultaneous hemofiltration during coronary angiographic procedures: a comparison with periprocedural hemofiltration. *Int J Cardiol* 176:941-945.
245. Marenzi G, Mazzotta G, Londero F, et al (2015). Post-procedural hemodiafiltration in acute coronary syndrome patients with associated renal and cardiac dysfunction undergoing urgent and emergency coronary angiography. *Catheter Cardiovasc Interv* 85:345-351.