

## اثرات پیشگیرانه بی کربنات سدیم بر نفروپاتی ماده حاجب در بیماران پرخطر تحت آنژیوگرافی عروق کرونر: کارآزمایی بالینی تصادفی شده

محمد رضا یگانه خواه<sup>۱\*</sup>، جمشید وفايي منش<sup>۲</sup>، حسين اکبري<sup>۳</sup>، زهرا اميري<sup>۳</sup>، زهرا نراقي پور آراني<sup>۳</sup>، سهيلا پازوکی<sup>۳</sup>، معصومه ميربوني<sup>۳</sup>، ليلي ايراني راد<sup>۳</sup>، فرشاد دري<sup>۳</sup>

### چکیده

**زمينه و هدف:** ماده حاجب به طور گسترده ای در آنژیوگرافی و مداخلات کرونری استفاده می شود. نفروپاتی ماده حاجب، سومین علت شایع نارسایی حاد کلیه در بیماران بستری در بیمارستان است که بر میزان مرگ و میر و هزینه های مراقبت بهداشتی تأثیر می گذارد. این مطالعه با هدف تعیین اثر پیشگیرانه بی کربنات سدیم بر نفروپاتی ماده حاجب در بیماران پرخطر تحت آنژیوگرافی عروق کرونر انجام شد.

**روش بررسی:** در این مطالعه کارآزمایی بالینی، ۱۰۰ بیمار با حداقل یک عامل خطر ساز مانند نارسایی قلبی، دیابت شیرین، سن بالای ۶۵ سال یا نارسایی کلیوی به طور مساوی در یکی از دو گروه بی کربنات یا گروه سالین قرار گرفتند. آنژیوگرافی با ماده حاجب Omnipaque (۳۵۰ میلی گرم در یک میلی لیتر) انجام شد. سطوح کراتینین سرم، اوره خون و اسیدیته ادرار در ابتدا و ۴۸ ساعت بعد از آنژیوگرافی اندازه گیری شد. کلیرانس کراتینین با استفاده از فرمول تعدیل غذایی برای بیمار کلیوی محاسبه گردید. نفروپاتی ناشی از ماده حاجب به صورت افزایش ۲۵ درصدی یا بیشتر کراتینین سرم در ۴۸ ساعت پس از مواجهه با ماده حاجب تعریف شد.

**یافته ها:** در مشخصات بالینی پایه پارامترهای آزمایشگاهی و دارویی، بین دو گروه اختلاف معنی داری مشاهده نشد ( $p > 0/05$ ). ۴۸ ساعت پس از مواجهه با ماده حاجب، سطح کراتینین سرم گروه سالین، به طور معنی داری افزایش یافت ( $p = 0/039$ )، در حالی که در گروه بی کربنات، معنی دار نبود ( $p = 0/624$ ). بروز نفروپاتی ماده حاجب در گروه بی کربنات، ۱۲٪ و در گروه سالین، ۱۴٪ بود ( $p = 0/7$ ).

**نتیجه گیری:** طبق نتایج این مطالعه، بی کربنات می تواند یک گزینه درمانی در پیشگیری از نفروپاتی ناشی از ماده حاجب باشد.

**کلید واژه ها:** آنژیوگرافی؛ بی کربنات سدیم؛ ماده حاجب، کارآزمایی بالینی تصادفی شده.

<sup>۱</sup> کارشناس ارشد پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۲</sup> دانشیار بیماری های داخلی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۳</sup> کارشناس پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۴</sup> استادیار بیماری های قلب و عروق، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

<sup>۵</sup> استادیار نفرولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران.

\* نویسنده مسئول مکاتبات:

محمد رضا یگانه خواه، دانشگاه علوم پزشکی قم، قم، ایران؛

آدرس پست الکترونیکی:

yeganehkah@muq.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۳/۱۲/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۴/۱/۲۵

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Yeganehkah MR, Vafaeimanesh J, Akbari H, Amiri Z, Naraghipoor Arani Z, et al. Preventive effects of sodium bicarbonate on contrast-induced nephropathy in high-risk patients undergoing coronary angiography: A randomized clinical trial. Qom Univ Med Sci J 2015;9(9):1-9. [Full Text in Persian]

## مقدمه

نفروپاتی ناشی از ماده حاجب ( Contrast-Induced Nephropathy, CIN)، یک نارسایی حاد و ناگهانی کلیه پس از مصرف ماده حاجب است (۱). با وجود استفاده از مواد حاجب یونی با اسمولاریتی پایین و اقدامات پیشگیرانه مایع درمانی، نفروپاتی ناشی از ماده حاجب، سومین علت شایع نارسایی حاد کلیه در بیماران بستری در بیمارستان است که موجب افزایش مرگ و میر بیمارستانی، طول مدت بستری و هزینه‌های مراقبت بهداشتی می‌شود (۲،۳).

بروز نفروپاتی ناشی از ماده حاجب بسیار متغیر بوده و طیفی بین ۷۰-۳٪ دارد (۴)، فراوانی آن نیز شدیداً تحت تأثیر تعدادی از عوامل خطر می‌باشد (۲). عوامل خطر بی‌شماری برای نفروپاتی ناشی از ماده حاجب توصیف شده است که می‌توان از نارسایی مزمن کلیه، نارسایی احتقانی قلب، پرفشاری خون، دیابت شیرین، آنمی، کم آبی، میلوما، اسید اوریک بالا، بیماری قلبی - عروقی و مصرف دیورتیک‌ها نام برد (۵).

گرچه نفروپاتی مواد حاجب یک مسئله مهم در بیماران مبتلا به بیماری‌های قلبی - عروقی محسوب می‌شود، اما عوامل خطر ساز بیماری‌های قلبی - عروقی نیز می‌تواند باعث مستعد شدن این بیماران برای ابتلا به نارسایی حاد کلیوی ناشی از مواد حاجب گردد (۳).

تعریف نفروپاتی ناشی از ماده حاجب به صورت افزایش ۲۵ درصدی یا بیشتر کراتینین سرم، نسبت به مقادیر پایه آن یا افزایش مطلق کراتینین سرم، حداقل به میزان ۰/۵ میلی‌گرم در دسی‌لیتر یا کاهش حداقل ۲۵ درصدی میزان فیلتراسیون گلوبولین در مدت ۴۸ ساعت پس از مصرف مواد حاجب می‌باشد (۲،۶،۷). مکانیسم تخریب کلیوی مواد حاجب هنوز نامشخص و بحث‌انگیز بوده و به نظر می‌رسد تولید رادیکال‌های آزاد تولید شده در محیط اسیدی مدولا و انقباض عروق کلیه، مهم‌ترین عامل آسیب کلیوی می‌باشد (۵،۸،۹). اثرات محافظتی مایع درمانی در پیشگیری از نفروپاتی ناشی از مواد حاجب در مطالعات متعددی توصیف شده (۱۰،۱۱)، اما شیوع ۵۰-۲۰ درصدی نفروپاتی ماده حاجب پس از مایع درمانی در برخی مطالعات گزارش شده است (۱۰،۱۲).

علاوه بر این در وضعیت‌های اورژانسی، وقت کافی برای مایع درمانی بیماران قبل از رادیوگرافی با ماده حاجب وجود ندارد (۱۳). لذا استراتژی‌های متعددی جهت پیشگیری از مسمومیت کلیوی ناشی از مواد حاجب مطرح شده که موجب کاهش قابل ملاحظه‌ای در شیوع نفروپاتی می‌شود، از جمله آنان می‌توان به مصرف داروهای پروفیلکتیک همچون بی کربنات سدیم اشاره کرد (۱۷-۱۴). بی کربنات سدیم دارای اثر آنتی‌اکسیدانتی و جذب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد است. علاوه بر این، با کاهش اسیدیته مدولا و ادرار ممکن است کاهش سنتز رادیکال‌های آزاد و حفاظت کلیه از آسیب اکسیدانت‌ها را در پی داشته باشد (۱۸). مطالعات متعددی در مصرف بی کربنات سدیم در پیشگیری از نفروپاتی ناشی از ماده حاجب انجام شده، اما نتایج متناقضی را دربرداشته است (۲۲-۱۸)، لذا مطالعات بیشتری لازم است تا دانش ما را در این زمینه تکمیل کند. این مطالعه با هدف تعیین اثرات پیشگیرانه بی کربنات سدیم بر نفروپاتی ماده حاجب در بیماران پرخطر تحت آنژیوگرافی عروق کرونر انجام شد.

## روش بررسی

این مطالعه به صورت کارآزمایی بالینی تصادفی شده بر روی ۱۰۰ بیمار کاندیدای آنژیوگرافی عروق کرونر بستری در بخش‌های سی‌سی‌یو و بخش پست سی‌سی‌یو بیمارستان شهید بهشتی قم، پس از اخذ مجوز کمیته اخلاق از دانشگاه علوم پزشکی قم و کسب رضایت‌نامه آگاهانه و کتبی از بیماران انجام شد. در مطالعه حاضر از نمونه‌گیری در دسترس استفاده شد و تقسیم‌بندی براساس بلوک‌های تصادفی شده، انجام گرفت. معیار ورود به مطالعه داشتن حداقل یک عامل خطر ساز نفروپاتی ماده حاجب شامل: نارسایی احتقانی قلبی (کسر تخلیه کمتر از ۴۰)، سابقه دیابت شیرین، سن بالای ۶۵ سال، نارسایی کلیوی (میزان فیلتراسیون گلوبولین تخمین زده شده کمتر از ۶۰ میلی‌لیتر در دقیقه بر ۱/۷۳ مترمربع یا کراتینین سرم بیشتر یا مساوی ۱/۵ میلی‌گرم بر دسی‌لیتر) ( $\text{eGFR} < 60$ ) ( $\text{ml/min/1.73m}^2$  or  $\text{SCr} \geq 1.5\text{mg/dl}$ ) و پرفشاری خون بود. معیارهای خروج از مطالعه عبارت بودند از: داشتن حاملگی و شیردهی، سابقه واکنش حساسیتی به ماده حاجب، داشتن

Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula =  $[eGFR \text{ in ml/min} = 186 \times \text{serum creatinine (mg/dl)}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.23} \times 1.210 \text{ (if black)} \times 0.742 \text{ (if female)}]$

محاسبه گردید (۲۴). تمامی آزمایشها در یک آزمایشگاه بیمارستانی با متدولوژی یکسان انجام شد.

عملکرد کلیه براساس بنیاد ملی کلیه ایالات متحده به صورت:

۱- نرمال = کلیرانس کراتینین، بیشتر یا مساوی ۹۰ میلی لیتر در دقیقه؛ ۲- آسیب خفیف = کلیرانس کراتینین، ۸۹-۶۰ میلی لیتر در دقیقه؛ ۳- آسیب متوسط = کلیرانس کراتینین، ۵۹-۳۰ میلی لیتر در دقیقه؛ ۴- آسیب شدید = کلیرانس کراتینین، ۲۹-۱۵ میلی لیتر در دقیقه؛ ۵- نارسایی کلیه = کلیرانس کراتینین کمتر از ۱۵ میلی لیتر در دقیقه طبقه بندی شد (۲۵).

عملکرد قلب به صورت:

۱- نرمال = کسر تخلیه بطن چپ، کمتر یا مساوی ۵۵٪؛ ۲- نارسایی قلبی خفیف = کسر تخلیه بطن چپ، ۵۴-۴۵٪؛ ۳- نارسایی قلبی متوسط = کسر تخلیه بطن چپ، ۴۴-۳۰٪؛ ۴- نارسایی قلبی شدید = کسر تخلیه بطن چپ، کمتر از ۳۰٪ طبقه بندی شد (۲۶).

اولین هدف مطالعه، تعیین پیشرفت نفروپاتی ماده حاجب، ۴۸ ساعت بعد از انجام آنژیوگرافی عروق کرونر بود و دومین هدف، مقایسه قبل و بعد سطوح کراتینین سرم، کلیرانس کراتینین و اسیدیته ادرار هر گروه به تفکیک بود. طبق مطالعات قبلی، اندازه حجم لازم در هر گروه براساس نسبت بروز نفروپاتی ماده حاجب در سطح معنی داری ۰/۰۵ و توان آزمون ۸۰٪، حدود ۵۰ نفر تخمین زده شد (۲۷).

داده‌های طبقه بندی شده توسط آزمون کای اسکوئر مقایسه و به صورت تعداد و درصد بیان گردید. داده‌های پیوسته به وسیله آزمون‌های تی مستقل و تی زوجی برای داده‌هایی با توزیع نرمال و آزمون‌های من ویتنی و آماره ویل کاکسون برای داده‌هایی با توزیع غیرنرمال مقایسه و به صورت میانگین  $\pm$  انحراف معیار بیان گردید. از آزمون کولموگروف - اسمیرنوف جهت بررسی نرمال بودن توزیع متغیرها و از آنالیز رگرسیون لجستیک چندگانه جهت تعیین ارتباط شاخص‌های مستقل در نفروپاتی ماده حاجب استفاده گردید.

شوکه قلبی، ادم ریوی، مولتیپل میلوما، تهویه مکانیکی و آنژیوگرافی کرونری اورژانس، داشتن کراتینین بالاتر از ۴ و مرحله انتهایی نارسایی کلیه نیازمند دیالیز، دریافت مواد حاجب، ۲ روز قبل و طی ۴۸ ساعت مطالعه، مصرف دیورتیک، ان استیل سیستین، بی کربنات سدیم، تتوفیلین، دوپامین، مانیتول، فنولدوپام، متفورمین و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی در زمان مطالعه، هیپرتانسیون کنترل نشده (فشارخون سیستولیک درمان شده بالاتر از ۱۶۰ میلی متر جیوه، فشارخون دیاستولیک درمان شده بالاتر از ۱۰۰ میلی متر جیوه) و نیاز به ادامه مایع درمانی بیشتر.

محلول بی کربنات سدیم با اضافه کردن ۱۵۰ میلی لیتر بی کربنات سدیم ۸/۴٪ به ۸۵۰ میلی لیتر سرم نرمال سالین ایزوتونیک به دست آمد. گروه بی کربنات، محلول بی کربنات را به میزان ۳ میلی لیتر بر کیلوگرم در ساعت، یک ساعت قبل از آنژیوگرافی و به میزان ۱ میلی لیتر بر کیلوگرم در ساعت تا ۶ ساعت پس از آنژیوگرافی دریافت کردند. در صورتی که گروه سالین، سرم نرمال سالین ایزوتونیک را به میزان ۱ میلی لیتر بر کیلوگرم در ساعت؛ ماکزیمم ۱۰۰ میلی لیتر در ساعت، برای ۱۲ ساعت قبل و بعد از آنژیوگرافی دریافت کردند. آنژیوگرافی عروق کرونر تمام بیماران از طریق شریان رانی انجام شد. برای اجتناب از خطاها و مشکلات ناشی از پاسخ‌های مختلف به مواد حاجب مختلف تنها از یک ماده حاجب کم اسمولار امنی پک ۳۵۰ میلی گرم در هر میلی لیتر (Omnipaque 350mg/ml; Amersham Health, Ireland) استفاده شد. اکوکاردیوگرافی کلیه بیماران قبل از آنژیوگرافی انجام شد. نفروپاتی ماده حاجب به صورت افزایش ۲۵٪ یا بیشتر کراتینین سرم نسبت به مقادیر پایه آن در پی استفاده از مواد حاجب تعریف گردید (۲۳).

سطوح کراتینین سرم، اوره خون و اسیدیته ادرار، روز قبل و ۴۸ ساعت بعد از آنژیوگرافی اندازه گیری شد. کلیرانس کراتینین پایه، ۴۸ ساعت پس از پروسجر با استفاده از فرمول تعدیل رژیم غذایی در بیماری کلیوی

{میزان فیلتراسیون گلومرولی تخمین زده شده برحسب میلی لیتر در دقیقه =  $1.154 \times 1.210 \times 0.742 \times \text{serum creatinine}^{-1.154} \times \text{age}^{-0.23} \times 1.210$  (اگر زن)؛

سطح معنی داری،  $p < 0.05$  در نظر گرفته شد. تجزیه و تحلیل داده ها با استفاده از نرم افزار SPSS نسخه ۱۳ انجام شد.

### یافته ها

اختلاف دو گروه تجربی و شاهد از نظر مشخصات پایه، عوامل خطر کلیوی، مصرف داروها، دوز ماده حاجب، مایعات خوراکی قبل و بعد از آنژیوگرافی، متوسط فشار شریانی و عملکرد بطن چپ، معنی دار نبود (جدول شماره ۱).

جدول شماره ۱: مشخصات بالینی بیماران و ویژگی های مطالعه به صورت پایه\*

متغیر	گروه اول تعداد(درصد)	گروه دوم تعداد(درصد)	کل تعداد(درصد)
مرد*	۳۱(۶۲)	۲۲(۴۴)	۵۳(۵۳)
نارسایی قلبی*	۱۹(۳۸)	۱۹(۳۸)	۳۸(۳۸)
دیابت*	۲۲(۴۴)	۱۷(۳۴)	۳۹(۳۹)
پرفشاری خون*	۲۱(۴۲)	۲۶(۵۲)	۴۷(۴۷)
سابقه نارسایی کلیوی*	۱۵(۳۰)	۱۱(۲۲)	۲۶(۲۶)
مصرف داروهای ضد درد غیر استروئیدی*	۵(۱۰)	۷(۱۴)	۱۲(۱۲)
مصرف آمینو گلیکوزیدها*	۴(۸)	۱(۲)	۵(۵)
مصرف مهارکننده ICE	۲۸(۵۶)	۲۷(۵۴)	۵۵(۵۵)
مصرف استاتین ها*	۳۸(۷۶)	۳۶(۷۲)	۷۴(۷۴)
مصرف کلسیم بلوکرها*	۱۹(۳۸)	۱۷(۳۴)	۳۶(۳۶)
سن(سال)†	۶۰/۹±۱۰/۸	۵۸/۵±۱۱/۵	۵۹/۷±۱۱/۱۷
شاخص توده بدنی†	۲۶/۸±۳/۷	۲۷/۶±۳/۷	۲۷/۲±۳/۷
متوسط فشار شریانی (میلی متر جیوه)†	۱۰۷/۰±۱۰/۳	۱۰۸/۰±۱۰/۸	۱۰۷/۵±۱۰/۸
عملکرد بطن چپ (درصد)†	۴۵/۷±۱۰/۶	۴۵/۸±۱۰/۰	۴۵/۸±۱۰/۲۳
مدت ابتلا به پرفشاری خون (سال)†	۲/۸±۵/۷	۳/۲±۶/۰	۳/۰±۵/۶
مدت ابتلا به دیابت (سال)†	۳/۹±۴/۸	۲/۶±۵/۲	۲/۹±۴/۹
دوز ماده حاجب (میلی لیتر)†	۴۵/۷±۲۱/۶	۴۱/۹±۱۷/۷	۴۳/۸±۱۹/۸
مایعات خوراکی قبل از آنژیوگرافی (میلی لیتر)†	۸۷۱/۰±۲۰۹/۳	۸۷۱/۰±۲۲۴/۵	۸۷۱±۲۱۶
مایعات خوراکی بعد از آنژیوگرافی (میلی لیتر)†	۹۱۵/۰±۲۳۴/۸	۸۶۳/۰±۱۸۹/۵	۸۸۹±۲۱۴

\* مساوی تعداد(درصد)، † مساوی میانگین± انحراف، اختلاف دو گروه در هیچ موردی معنی دار نبود.

کلیرانس کراتینین بعد از آنژیوگرافی گروه سالیین نسبت به قبل از مطالعه، کاهش بیشتری را نسبت به گروه بی کربنات نشان داد، اما این کاهش معنی دار نبود (جدول شماره ۲).  
آنالیز فاکتورهای خطر مدل چند متغیره رگرسیون لجستیک نشان داد سن (OR:0.934, 95%, CI::0.880 to 0.991; p=0.024) و نارسایی قلبی (OR:53.37, 95%, CI::1.79 to 1590.44; p=0.022) با ایجاد نفروپاتی ماده حاجب ارتباط دارد.

بروز نفروپاتی ماده حاجب به صورت افزایش ۲۵٪ یا بیشتر کراتینین سرم نسبت به مقادیر پایه آن، ۴۸ ساعت پس از مصرف مواد حاجب تعریف شد. طبق این تعریف، مجموعاً ۱۳ بیمار (۱۳٪) شامل: ۶ بیمار (۱۲٪) در گروه بی کربنات، ۷ بیمار (۱۴٪) در گروه سالیین دچار نفروپاتی ناشی از ماده حاجب شدند (p=۰/۷). ۴۸ ساعت پس از مواجهه با ماده حاجب، سطح کراتینین سرم گروه سالیین، به طور معنی داری افزایش نشان داد (p=۰/۰۳۹)، در حالی که این تغییرات در گروه بی کربنات معنی دار نبود (p=۰/۶۲۴).

جدول شماره ۲: توزیع دو گروه دریافت‌کننده بی کربنات و سالین بر اساس شاخص‌های عملکرد کلیوی

متغیر	گروه	قبل از مداخله		بعد از مداخله	
		میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار	میانگین ± انحراف معیار
کراتینین سرم	اول	۱/۱۷ ± ۰/۳۲	۱/۱۹ ± ۰/۳۳	۰/۶۲۴	
	دوم	۱/۰۸ ± ۰/۳۲	۱/۱۳ ± ۰/۲۸	۰/۰۳۹	
کلیرانس کراتینین	اول	۶۳/۰۴ ± ۱۷/۹۳	۶۲/۲۲ ± ۱۸/۳۴	۰/۷۰۴	
	دوم	۶۴/۳۰ ± ۱۵/۶۸	۶۱/۲۸ ± ۱۵/۲۹	۰/۰۶۹	
pH ادرار	اول	۵/۵۸ ± ۰/۸۸	۵/۶۸ ± ۰/۹۸	۰/۲۹۸	
	دوم	۵/۶۴ ± ۰/۸۸	۵/۵۴ ± ۰/۷۳	۰/۰۹۶	

## بحث

نفروتوکسین‌های خارجی (مواد حاجب)، یکی از علل اختصاصی نارسایی حاد کلیه بوده و بیماری‌های مانند دیابت، نارسایی مزمن کلیوی، نارسایی احتقانی شدید قلب، از دست دادن مایعات، افت فشارخون، نوع و حجم ماده حاجب از عوامل خطر ساز نکرور حاد توبولی ناشی از این ماده حاجب می‌باشند (۲۸، ۵). در مطالعه حاضر ۲۶٪ نمونه‌ها، نارسایی کلیوی متوسط تا شدید، ۳۸٪ نارسایی متوسط تا شدید قلبی، ۴۷٪ پرفشاری خون و ۳۹٪ دیابت داشتند. همچنین در این مطالعه از بین ۱۰۰ بیمار شرکت‌کننده، ۱۳ نفر (۱۳٪) دچار نفروپاتی ناشی از ماده حاجب شدند که به ترتیب ۶ نفر (۱۲٪) در گروه بی کربنات و ۷ نفر (۱۴٪) در گروه سالین بودند. گرچه نتایج مطالعه حاضر نشان داد بروز نفروپاتی ماده حاجب در دو گروه تفاوت معنی‌داری نداشته و دو روش محافظتی برای پیشگیری از نفروپاتی ماده حاجب با هم مشابه بوده‌اند، اما کراتینین سرم، ۴۸ ساعت پس از مواجهه با ماده حاجب در گروه سالین به‌طور معنی‌داری افزایش یافت که می‌تواند بیانگر آسیب جدی توبول‌های کلیه در این گروه باشد (جدول شماره ۲)، در حالی که کراتینین سرم، ۴۸ ساعت پس از مواجهه با ماده حاجب بیماران در گروه بی کربنات، تغییر معنی‌داری نداشت؛ یعنی ماده حاجب نتوانسته آسیب جدی به کلیه‌ها وارد کند که نشان‌دهنده اثر محافظتی محلول بی کربنات بر روی کلیه می‌باشد. با وجود عدم تفاوت آماری بین دو گروه از نظر میانگین کراتینین سرم و کلیرانس کراتینین در بین دو گروه می‌توان اظهار داشت محلول بی کربنات سدیم به دلیل حجم کمتر و مدت زمان انفوزیون کمتر، در پیشگیری از نفروپاتی ماده حاجب در بیماران دارای اورلود حجم و بیماران اورژانسی نسبت به نرمال سالین مفیدتر است.

اگرچه پاتوژنز نفروپاتی ناشی از مواد حاجب هنوز نامشخص است، ولی به احتمال زیاد علت آن چند عاملی است. اعتقاد بر این است که تغییرات همودینامیک کلیوی و توکسیسیته مستقیم توبول‌های کلیه، یکی از علل اولیه نفروپاتی بوده که باعث کاهش جریان خون کلیه و فیلتراسیون گلوبولینی می‌شود. بنابراین، هیدراتاسیون کافی قبل از مداخله می‌تواند یکی از اجزای کلیدی در حفظ عملکرد کلیوی در بیماران در معرض مواد حاجب باشد (۲۹، ۵). اما شیوع ۵۰-۲۰ درصدی نفروپاتی ماده حاجب پس از مایع‌درمانی استاندارد و عدم کاربرد مناسب مایع‌درمانی در وضعیت‌های اورژانسی، دو محدودیت استفاده از آن است (۱۳، ۱۲، ۱۰). به نظر می‌رسد رادیکال‌های آزاد تولیدشده در محیط اسیدی مدولای کلیه، نقش مهمی در پاتوژنز نفروپاتی مواد حاجب دارند؛ زیرا هیپراسمولاریته ناشی از مصرف برخی مواد حاجب موجب تسریع تشکیل رادیکال‌های اکسیژن و در پی آن مسمومیت، مرگ سلول‌های توبولی و گلوبولینی کلیه می‌شود. بنابراین، اگر رادیکال‌های آزاد در پاتوژنز نفروپاتی ماده حاجب دخالت داشته باشند مصرف آنتی‌اکسیدانت‌هایی همچون بی کربنات سدیم ممکن است موجب کاهش نفروپاتی ماده حاجب شود (۳۰). بی کربنات سدیم علاوه بر خاصیت آنتی‌اکسیدانتی و جذب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد ممکن است با کاهش اسیدیته مدولا و ادرار موجب کاهش سنتز رادیکال‌های آزاد و حفاظت کلیه از آسیب اکسیدانت‌ها شود (۱۸).

تأثیر واضح بی کربنات سدیم در کاهش نفروپاتی ماده حاجب احتمالاً به علت افزایش حجم مصرف محلول بی کربنات نیست (۳۲، ۳۱)؛ بلکه سازگار با این فرضیه که آسیب کلیوی ماده حاجب ناشی از رادیکال‌های آزاد تولیدشده در محیط اسیدی مدولای کلیه است، می‌باشد (۳۳-۳۵).

مؤثرتر بوده است. ایسکمی و تولید رادیکال‌های آزاد توسط ماده حاجب، نقش مهمی در پاتوژنز نفروپاتی ماده حاجب بازی می‌کند. براساس این فرضیه، قلیایی کردن ادرار نیز ممکن است موجب کاهش نفروپاتی ماده حاجب شود (۳۷، ۱۹). در مطالعه حاضر، اسیدیته ادرار بیماران در گروه بی کربنات نسبت به گروه سالین افزایش داشت که ممکن است تأییدکننده فرضیه فوق و بیانگر اثر محافظتی محلول بی کربنات سدیم باشد.

مهم‌ترین محدودیت مطالعه حاضر، عدم ارزیابی سطوح سیستماتین‌سی، به عنوان نشانگر بسیار قابل اعتماد در آسیب کلیوی بود.

### نتیجه‌گیری

در مطالعه حاضر برخلاف گروه سالین، کراتینین سرم بیماران گروه بی کربنات سدیم، ۴۸ ساعت پس از مواجهه با ماده حاجب، تغییر معنی‌داری نداشت؛ یعنی ماده حاجب در گروه بی کربنات سدیم نتوانست آسیب جدی به کلیه‌ها وارد کند که نشان می‌دهد اثر محافظتی محلول بی کربنات بر روی کلیه بوده و هیدراتاسیون به تنهایی نقش محافظتی مناسبی نداشته است. سدیم بی کربنات به دلیل حجم مایع کمتر و نیاز به زمان کمتر (یک ساعت قبل تا ۶ ساعت پس از پروسجر) ممکن است بهترین گزینه در بیماران دارای اورلود حجم و پروسجرهای اورژانسی باشد.

### تشکر و قدردانی

بدین وسیله از زحمات ریاست و معاونت محترم پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی قم؛ مسئولین و بیماران بیمارستان شهید بهشتی که ما را در این مطالعه یاری کرده‌اند تشکر و قدردانی می‌گردد.

شماره ثبت: Irct

IRCT138807292560N2

### References:

1. Mehran R, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy: Definition, epidemiology, and patients at risk. *Kidney Int Suppl* 2006;(100):S11-5.
2. Huber W, Eckel F, Hennig M, Rosenbrock H, Wacker A, Saur D, et al. Prophylaxis of contrast material-induced nephropathy in patients in intensive care: Acetylcysteine, theophylline, or both? A randomized study. *Radiology* 2006;239(3):793-804.
3. McCullough PA. Acute kidney injury with iodinated contrast. *Crit Care Med* 2008;36(4 Suppl):S204-11.

Motohiro و همکاران، پس از مقایسه سدیم کلراید (۷۷ نفر) با محلول بی کربنات سدیم (۷۷ نفر)، نتیجه گرفتند هیدراتاسیون بی کربنات سدیم نسبت به نرمال سالین در پیشگیری از نفروپاتی ماده حاجب ( $p=0/012$ ) مؤثرتر است (۱۴). علاوه بر این، چندین مطالعه تصادفی دیگر اثبات کردند هیدراتاسیون به اضافه بی کربنات سدیم در بیماران تحت پروسجرهای الکتیو کرونری، نقش بسیار مؤثرتری از هیدراتاسیون با نرمال سالین به تنهایی در پیشگیری از نفروپاتی ماده حاجب دارد (۳۰، ۲۷).

Ozcan و همکاران (سال ۲۰۰۷) با مقایسه سه رژیم درمانی (مایع درمانی، مصرف آن استیل سیستمین، محلول بی کربنات) دریافتند استفاده از محلول بی کربنات، نقش مؤثرتری در پیشگیری از نفروپاتی ماده حاجب نسبت به دیگر رژیم‌ها داشته است (۱۸). Hogan و همکاران با آنالیز هفت کارآزمایی بالینی تصادفی شده نتیجه گرفتند محلول بی کربنات نسبت به نرمال سالین، به‌طور چشمگیری باعث کاهش آسیب کلیه در بیماران شده است ( $p=0/005$ ) (۳۶). در مطالعه حاضر، کراتینین سرم تنها در گروه سالین تغییر معنی‌داری داشته است، لذا می‌توان نتیجه گرفت ماده حاجب در گروه بی کربنات نتوانسته آسیب جدی به کلیه‌ها وارد کند که نشان‌دهنده اثر محافظتی محلول بی کربنات بر روی کلیه می‌باشد. با توجه به مدت زمان و میزان مایع تجویزی کمتر، به‌نظر می‌رسد رژیم بی کربنات، بهترین روش محافظت از نفروپاتی ماده حاجب بوده است. علاوه بر این، کلیرانس کراتینین در گروه سالین نسبت به گروه بی کربنات کاهش نشان داد که این کاهش معنی‌دار نبود، البته ممکن است در مطالعاتی با تعداد نمونه بیشتر، این تفاوت معنی‌دار گردد. لذا می‌توان مطرح کرد در پیشگیری از نفروپاتی ماده حاجب، بی کربنات سدیم نسبت به نرمال سالین

4. Sanaei-Ardekani M, Movahed MR, Movafagh S, Ghahramani N. Contrast-induced nephropathy: A review. *Cardiovasc Revasc Med* 2005;6(2):82-8.
5. Sudarsky D, Nikolsky E. Contrast-induced nephropathy in interventional cardiology. *Int J Nephrol Renovasc Dis* 2011;4:85-99.
6. Bailey SR. Past and present attempts to prevention radiocontrast nephropathy. *Rev Cardiovasc Med* 2001;2(Suppl 1):S14-8.
7. Vasheghani-Farahani A, Kassaian SE, Fotouhi A, Razavi SA, Mansournia MA, Kazemisaeid A, et al. Sodium bicarbonate in preventing contrast nephropathy in patients at risk for volume overload: A randomized controlled trial. *J Nephrol* 2010;23(02):216-23.
8. Ala SH, Mohseni AA, Tabiban S, Ghezlbash Z, Hendouei N. The study of the efficacy of N-acetylcysteine for the prevention of contrast induced nephropathy in normal renal functioning patients undergoing coronary angiography. *J Mazandaran Univ Med Sci* 2007;17(60):102-7. [Full Text in Persian]
9. McCullough PA, Adam A, Becker CR, Davidson C, Lameire N, Stacul F, et al. Epidemiology and prognostic implications of contrast- induced nephropathy. CIN Consensus Working Panel. *Am J Cardiol* 2006;98(6A):5K-13K.
10. Mueller C, Buerkle G, Buettner HJ, Petersen J, Perruchoud AP, Eriksson U, et al. Prevention of contrast-media associated nephropathy: Randomized comparison of 2 hydration regimes in 1620 patients undergoing coronary angioplasty. *Arch Intern Med* 2002;162(3):329-36.
11. Trivedi HS, Moore H, Nasr S, Aggarwal K, Agrawal A, Goel P, et al. A randomized prospective trial to assess the role of saline hydration on the development of contrast nephropathy. *Nephron Clin Pract* 2003;93(1):C29-34.
12. Eisenberg RL, Bank WO, Hedgock MW. Renal failure after major angiography can be avoided with hydration. *AJR Am J Roentgenol* 1981;136(5):859-61.
13. Rihal CS, Textor SC, Grill DE, Berger PB, Ting HH, Best PJ, et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2002;105(19):2259-64.
14. Motohiro M, Kamihata H, Tsujimoto S, Seno T, Manabe K, Isono T, et al. A new protocol using sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography. *Am J Cardiol* 2011;107(11):1604-8.
15. Koc F, Ozdemir K, Kaya MG, Dogdu O, Vatankulu MA, Ayhan S, et al. Intravenous N-acetylcysteine plus high-dose hydration versus high-dose hydration and standard hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy: CASIS--a multicenter prospective controlled trial. *Int J Cardiol* 2012;155(3):418-23.
16. Trivedi H, Daram S, Szabo A, Bartorelli AL, Marenzi G. High-dose N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. *Am J Med* 2009;122(9):874.e9-15.
17. Recio-Mayoral A, Chaparro M, Prado B, Cózar R, Méndez I, Banerjee D, et al. The reno-protective effect of hydration with sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine in patients undergoing emergency percutaneous coronary intervention: The reno study. *J Am Coll Cardiol* 2007;49(12):1283-8.
18. Ozcan EE, Guneri S, Akdeniz B, Akyildiz IZ, Senaslan O, Baris N, et al. Sodium bicarbonate, N-acetylcysteine, and saline for prevention of radiocontrast-induced nephropathy. A comparison of 3 regimens for protecting contrast-induced nephropathy in patients undergoing coronary procedures. A single-center prospective controlled trial. *Am Heart J* 2007;154(3):539-44.
19. Merten GJ, Burgess WP, Gray LV, Holleman JH, Roush TS, Kowalchuk GJ, et al. Prevention of contrast-induced nephropathy with sodium bicarbonate: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004;291(19):2328-34.

20. Briguori C, Airoldi F, D'Andrea D, Bonizzoni E, Morici N, Focaccio A, et al. Renal Insufficiency Following Contrast Media Administration Trial (REMEDIAL): A randomized comparison of 3 preventive strategies. *Circulation* 2007;115(10):1211-7.
21. Brar SS, Shen AY, Jorgensen MB, Kotlewski A, Aharonian VJ, Desai N, et al. Sodium bicarbonate vs sodium chloride for the prevention of contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing coronary angiography: A randomized trial. *JAMA* 2008;300(9):1038-46.
22. From AM, Bartholmai BJ, Williams AW, Cha SS, Pflueger A, McDonald FS. Sodium bicarbonate is associated with an increased incidence of contrast nephropathy: A retrospective cohort study of 7977 patients at Mayo Clinic. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(1):10-18.
23. Jo SH, Koo BK, Park JS, Kang HJ, Cho YS, Kim YJ, et al. Prevention of radiocontrast medium-induced nephropathy using short-term high-dose simvastatin in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography (PROMISS) trial—a randomized controlled study. *Am Heart J* 2008;155(3):499.e1-8.
24. Jayasundera S, Macnab R. Laboratory tests of renal function. *Anaesth Intensive Care Med* 2012;13(7):328-31.
25. Levey AS, Coresh J, Balk E, Kausz AT, Levin A, Steffes MW, et al. National kidney foundation practice guidelines for chronic kidney disease: Evaluation, classification, and stratification. *Ann Intern Med* 2003;139(2):137-47.
26. Braunwald RO, Douglas L, Mann DL, Zipes DP, Libby P. Braunwald's heart disease: A textbook of cardiovascular medicine. 9<sup>th</sup> ed. Saunders; 2011. p. 216. (Vol 1)
27. Tamura A, Goto Y, Miyamoto K, Naono S, Kawano Y, Kotoku M, et al. Efficacy of single-bolus administration of sodium bicarbonate to prevent contrast-induced nephropathy in patients with mild renal insufficiency undergoing an elective coronary procedure. *Am J Cardiol* 2009;104(7):921-5.
28. Raingruber B, Kirkland-Walsh H, Chahon N, Kellermann M. Using the Mehran risk scoring tool to predict risk for contrast medium-induced nephropathy in patients undergoing percutaneous angiography. *Crit Care Nurse* 2011;31(1):e17-22.
29. Kapitsinou PP, Rudnick MR. Contrast-induced Nephropathy—Pathogenesis and Prevention. *Touch Briefing* 2007;4:83-5.
30. Masuda M, Yamada T, Mine T, Morita T, Tamaki S, Tsukamoto Y, et al. Comparison of usefulness of sodium bicarbonate versus sodium chloride to prevent contrast-induced nephropathy in patients undergoing an emergent coronary procedure. *Am J Cardiol* 2007;100(5):781-6.
31. Ulian BA, Krzyzaniak KE, Anderson JE, Galla JH, Guthrie GP Jr, Kotchen TA. Renin and aldosterone responses to acute NaCl or NaHCO<sub>3</sub> loading in man. *J Lab Clin Med* 1982;100:261-8.
32. Kotchen TA, Luke RG, Ott CE, Galla JH, Whitescarver S. Effect of chloride on renin and blood pressure responses to sodium chloride. *Ann Intern Med* 1983;98(5 Pt 2):817-22.
33. Bakris GL, Lass N, Gaber AO, Jones JD, Burnett JC Jr. Radiocontrast medium-induced declines in renal function: A role for oxygen free radicals. *Am J Physiol* 1990;258(1 Pt 2):F115-F120.
34. Bakris GL, Gabaer AO, Jones JD. Oxygen free radical involvement in urinary Tamm-Horsfall protein excretion after intrarenal injection of contrast medium. *Radiology* 1990;175(1):57-60.
35. Katholi RE, Woods WT Jr, Taylor GJ, Deitrick CL, Womack KA, Katholi CR, et al. Oxygen free radicals and contrast nephropathy. *Am J Kidney Dis* 1998;32(1):64-71.
36. Hogan SE, LAllier P, Chetcuti S, Grossman PM, Nallamotheu BK, Duvernoy C, et al. Current role of sodium bicarbonate-based preprocedural hydration for the prevention of contrast-induced acute kidney injury: A meta-analysis. *Am Heart J* 2008;156(3):414-21.
37. Detrenis S, Meschi M, Musini S, Savazzi G. Lights and shadows on the pathogenesis of contrast-induced nephropathy: State of the art. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20(8):1542–50.



## ***Preventive Effects of Sodium Bicarbonate on Contrast-induced Nephropathy in High-risk Patients Undergoing Coronary Angiography: A Randomized Clinical Trial***

**Mohammad Reza Yeganehkah<sup>1\*</sup>, Jamshid Vafaeimanesh<sup>2</sup>, Hossein Akbari<sup>3</sup>, Zahra Amiri<sup>3</sup>, Zahra Naraghipoor Arani<sup>3</sup>, Soheila Pazoki<sup>3</sup>, Masoumeh Miryounesi<sup>3</sup>, Leili Iranirad<sup>4</sup>, Farshad Dorri<sup>5</sup>**

<sup>1</sup>Master of Sciences in Nursing, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

<sup>2</sup>Associate Professor of Internal Diseases, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

<sup>3</sup>Bachelor of Sciences in Nursing, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

<sup>4</sup>Assistant Professor of Cardiovascular Diseases, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

<sup>5</sup>Assistant Professor of Nephrology, Faculty of Medicine, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

**\*Corresponding Author:**  
**Mohammad Reza Yeganehkah**, Qom University of Medical Sciences, Qom, Iran.

Email:  
yeganehkah@muq.ac.ir

Received: 14 Mar, 2015

Accepted: 14 Apr, 2015

### **Abstract**

**Background and Objectives:** Contrast agent is widely used in angiography and coronary interventions. Contrast-induced nephropathy (CIN) is the third most common cause of acute renal failure in hospitalized patients, which affects the rate of morbidity and mortality and healthcare costs. The purpose of this study was to determine the preventive effects of sodium bicarbonate on CIN in high-risk patients undergoing coronary angiography.

**Methods:** In this clinical trial study, 100 patients with at least one risk factor, such as, congestive heart failure, diabetes mellitus, age>65 years, or renal failure were equally assigned to one of the two groups of bicarbonate or saline. Angiography was performed with Omnipaque (350mg/ml). Serum levels of creatinine, blood urea, and urine acidity were measured at baseline and 48 hours after angiography. Creatinine clearance was calculated using the Modification of Diet in Renal Disease (MDRD) formula. CIN was defined as a  $\geq 25\%$  increase in serum creatinine 48 hours after exposure to the contrast agent.

**Results:** No significant differences were observed between the two groups in baseline clinical laboratory parameters and medications ( $p > 0.05$ ). Forty-eight hours after exposure to the contrast agent, serum creatinine level significantly increased in the saline group ( $p = 0.039$ ), while the increase was not significant in the bicarbonate group ( $p = 0.624$ ). The incidence of CIN was 12% in the bicarbonate group and 14% in the saline group ( $p = 0.7$ ).

**Conclusion:** According to the findings of this study, bicarbonate could be a treatment of choice in the prevention of CIN.

**Keywords:** Angiography; Sodium bicarbonate; Contrast media. A randomized clinical trial.