

Mei Dong<sup>1</sup>, Zhanquan Jiao<sup>2</sup>, Tong Liu<sup>2</sup>, Fangming Guo<sup>3</sup>, Guangping Li<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Yu Huang Top Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology, Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, PR China

<sup>3</sup>Yan Tai Shan Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR China

## ВЛИЯНИЕ СПОСОБА ВВЕДЕНИЯ КОНТРАСТНЫХ ВЕЩЕСТВ НА ПОЧЕЧНУЮ БЕЗОПАСНОСТЬ: МЕТААНАЛИЗ РАНДОМИЗИРОВАННЫХ КОНТРОЛИРУЕМЫХ ИССЛЕДОВАНИЙ

**Резюме. Обоснование.** Целью данного исследования являлось изучение взаимосвязи между способом введения контрастных веществ и их относительной почечной безопасностью.

**Методы.** Для подбора соответствующих исследований мы проводили поиск в базах данных Embase, Medline и в Центральном Кокрановском регистре за период с января 1980 года по ноябрь 2010 года. Из 1047 первоначально отобранных исследований были проанализированы только 11 рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), которые включали 2210 пациентов с внутриаартериальным способом введения вещества, и 7 РКИ, которые включали 919 пациентов с внутривенным способом введения.

**Результаты.** Что касается внутриаартериального введения, проведенный нами метаанализ показал, что при применении йодиксанола риск развития контраст-индуцированной острой почечной недостаточности (КИ-ОПН) был значительно ниже, чем при применении группы низкоосмолярных контрастных веществ (НОКВ; отношение рисков (ОР) = 0,68; 95% доверительный интервал (95%-ный ДИ), 0,50–0,92; Z = 2,47; p = 0,01), при отсутствии выраженной гетерогенности между отдельными исследованиями (p = 0,14, I<sup>2</sup> = 32,4 %). Однако при внутривенном введении йодиксанола не наблюдалось снижения риска развития КИ-ОПН по сравнению с введением НОКВ (ОР = 0,75; 95%-ный ДИ, 0,44–1,26; Z = 1,10; p = 0,27), при этом гетерогенность между отдельными исследованиями также отсутствовала (p = 0,40, I<sup>2</sup> = 3,6 %).

**Выводы.** Результаты нашего метаанализа предполагают, что способ введения контрастных веществ может влиять на их относительную почечную безопасность. В частности, йодиксанол может быть препаратом выбора для кардиологических пациентов, которым необходимо хирургическое вмешательство.

**Ключевые слова:** способ введения, контрастные вещества, контраст-индуцированная острая почечная недостаточность, метаанализ, рандомизированные контролируемые исследования.

### Введение

Мы наблюдаем значительное увеличение объемов применения контрастных веществ как в компьютерной томографии (КТ), так и в процедурах катетеризации сердца [1], при этом одним пациентам (большинству) контрастные вещества вводят внутриаартериально, другим — внутривенно. Контраст-индуцированная острая почечная недостаточность (КИ-ОПН), вызванная внутрисосудистым введением контрастных веществ, привлекает все большее внимание рентгенологов, кардиологов и нефрологов, поскольку она связана с продолжительной госпитализацией и высоким уровнем внутри- и послебольничной (через 1 и 5 лет после выписки) смертности [2–4]. Свойства контрастных веществ (КВ), такие как осмолярность, влияют на вероятность и степень тяжести КИ-ОПН [5]. Проводятся систематические оценки риска раз-

вития КИ-ОПН при применении йодиксанола по сравнению с низкоосмолярным контрастным веществом (НОКВ) [6–8]. Однако эти исследования дают очень противоречивые результаты. Важно, что все проводившиеся исследования не уточняли взаимосвязи между способом введения контрастного вещества и риском развития КИ-ОПН. Известно, что одним из наиболее важных механизмов развития КИ-ОПН является оксидативный стресс [9, 10], при этом различные реакции вен и артерий на оксидативный стресс могут влиять на частоту возникновения КИ-ОПН.

Таким образом, мы провели метаанализ результатов рандомизированных контролируемых исследований (РКИ) для оценки влияния способа введения контрастного вещества на относительную почечную безопасность йодиксанола по сравнению с НОКВ.

## Субъекты исследования и методы Критерии включения и исключения

Критериями включения были следующие: исследование должно было быть: 1) рандомизированным контролируемым; 2) в нем должен был использоваться йодиксанол или одно из НОКВ с внутривенным или внутриартериальным способом введения; 3) содержание креатинина в сыворотке должно было оцениваться до введения контрастного вещества и через 24–72 часа после введения. Критериями исключения были следующие: 1) определение КИ-ОПН не было точным в каждом из исследований; 2) были недоступны полные данные исследования.

### Стратегии поиска

Мы проводили поиск опубликованных статей в базах данных Embase, Medline и в Центральном Кокрановском регистре контролируемых исследований. Подходящие исследования искали за период с января 1980 года по ноябрь 2010 года. Два независимых исследователя (M.D. и Z.J.) проводили подбор данных. Третий независимый исследователь (T.L.) оценивал, подходят ли данные, отобранные двумя другими исследователями. Разногласия решали в процессе обсуждения или принятием консенсуса с третьим исследова-

телем (T.L.). В «Приложении» представлены подробности.

### Оценка качества и выборка данных

Для оценки качества исследований использовали метод Кокрановского сотрудничества для оценки риска систематической ошибки [11] (табл. 1). Для каждого исследования мы определяли следующую подробную информацию: 1) данные публикации (фамилии первых авторов, год публикации); 2) характеристики выборки исследования: размер выборки, средний возраст, доля женщин, доля пациентов с диабетом, исходная функция почек, исходный уровень сывороточного креатинина, процедуры, способ введения, использование в ходе процедур препаратов для восстановления водного баланса и N-ацетилцистеина, средний объем контрастного вещества, тип НОКВ и определение КИ-ОПН. В случае наличия нескольких публикаций по одной и той же выборке мы использовали только данные из более позднего отчета.

### Статистический анализ

Данные из всех включенных исследований были объединены для оценки объединенных относительных рисков (ОР) с 95%-ным доверительным интервалом (95%-ным ДИ) для относительной по-

Таблица 1. Риск систематических ошибок среди включенных исследований

ИИ исследования, автор, год	Составление точной последовательности	Скрытое распределение участников в группу	Слепой метод	Неполные данные об исходах	Отсутствие избирательности в отчете	Отсутствие других систематических ошибок
Rudnick и др., 2008 [12]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Solomon и др., 2007 [13]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Feldkamp и др., 2006 [14]	Нет	Неясно	Да	Нет	Неясно	Неясно
Mehran и др., 2009 [15]	Да	Неясно	Да	Нет	Неясно	Неясно
Jo и др., 2006 [16]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Aspelin и др., 2003 [17]	Нет	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Chalmers и Jackson, 1999 [18]	Нет	Неясно	Нет	Да	Неясно	Неясно
Hardiek и др., 2008 [19]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Hill и др., 1994 [20]	Да	Неясно	Нет	Да	Неясно	Неясно
Kløw и др., 1993 [21]	Нет	Неясно	Нет	Нет	Неясно	Неясно
Andersen и др., 1993 [22]	Нет	Неясно	Нет	Нет	Неясно	Неясно
Nie и др., 2008 [23]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Schmid и др., 2007 [24]	Да	Неясно	Да	Нет	Неясно	Неясно
Barrett и др., 2006 [25]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Carraro и др., 1998 [26]	Нет	Неясно	Нет	Нет	Неясно	Неясно
Fischbach и др., 1996 [27]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Kuhn и др., 2008 [28]	Нет	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Nguyen и др., 2008 [29]	Да	Неясно	Нет	Да	Неясно	Неясно
Thomsen и др., 2008 [30]	Нет	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно
Siegle и Gavant, 1996 [31]	Да	Неясно	Да	Да	Неясно	Неясно

чечной безопасности йодиксанола в сравнении с НОКВ. Вначале мы проверяли гетерогенность с использованием стандартного критерия хи-квадрат. Если критерий гетерогенности, определенный по методу хи-квадрата, был значительным, рассчитывали суммарное действие в модели со случайными эффектами, чтобы учесть вариации внутри исследования и между разными исследованиями. В других случаях использовали модель с фиксированными эффектами. Статистически значимыми для лечения эффектами считали те, для которых величина  $p$  была меньше 0,05. Публикационную систематическую ошибку оценивали с использованием воронкообразного графика. Все анализы проводили с помощью программы Review Manager, версия 4.2 (Revman, Кокрановское сотрудничество, Оксфорд, Великобритания).

## Результаты

### Результаты поиска и характеристики исследований

В ходе первоначального поиска литературы было выявлено 1047 записей. После скрининга по названиям и краткому содержанию 957 исследований были исключены, поскольку они не подходили для настоящего анализа. Из 90 исследований, отобранных для подробной оценки, в 53 исследованиях не проводилось сравнение йодиксанола с НОКВ, 9 исследований не являлись РКИ и 3 исследования повторялись. Помимо этого, 7 исследований [32–38]

были исключены, поскольку определение КИ-ОПН в них было недоступно. Таким образом, для нашего метаанализа были отобраны 18 РКИ [12–20, 23–31], включающих 3129 пациентов, при этом исследования были разделены на 2 группы в зависимости от способа введения вещества. В 7 исследованиях [25–31] сравнивали относительную почечную безопасность йодиксанола и НОКВ при внутривенном введении, в 11 исследованиях [12–20, 23, 24] — при внутриаартериальном введении. Процесс отбора исследований для метаанализа показан на рис. 1. Характеристики исследований, включенных в данный метаанализ, представлены в табл. 2.

Для оценки внутривенного способа введения всего мы включили 919 пациентов (484 человека в группе йодиксанола и 435 человек в группе НОКВ) в наш метаанализ относительной почечной безопасности йодиксанола и НОКВ. В 2 исследованиях [26, 31] проводили процедуру внутривенной урографии, в 4 [25, 28–30] — КТ и в 1 [27] — исследование брюшной аорты или артерий нижних конечностей. Доля пациентов с диабетом варьировала от 3 до 100 %, доля пациентов женского пола — от 12 до 57 %. В двух из 7 исследований [26, 29] ( $n = 88$ ) использовали йопромид, в 3 исследованиях [25, 27, 28] ( $n = 221$ ) — йопамидол и в 1 исследовании [31] ( $n = 50$ ) — йогексол. Для оценки внутриаартериального способа введения в наш метаанализ мы включили 2210 пациентов (1120 человек в группе йодиксанола и 1090 — в группе НОКВ). В 9 исследованиях [13–16, 20–24] проводилась коронарная

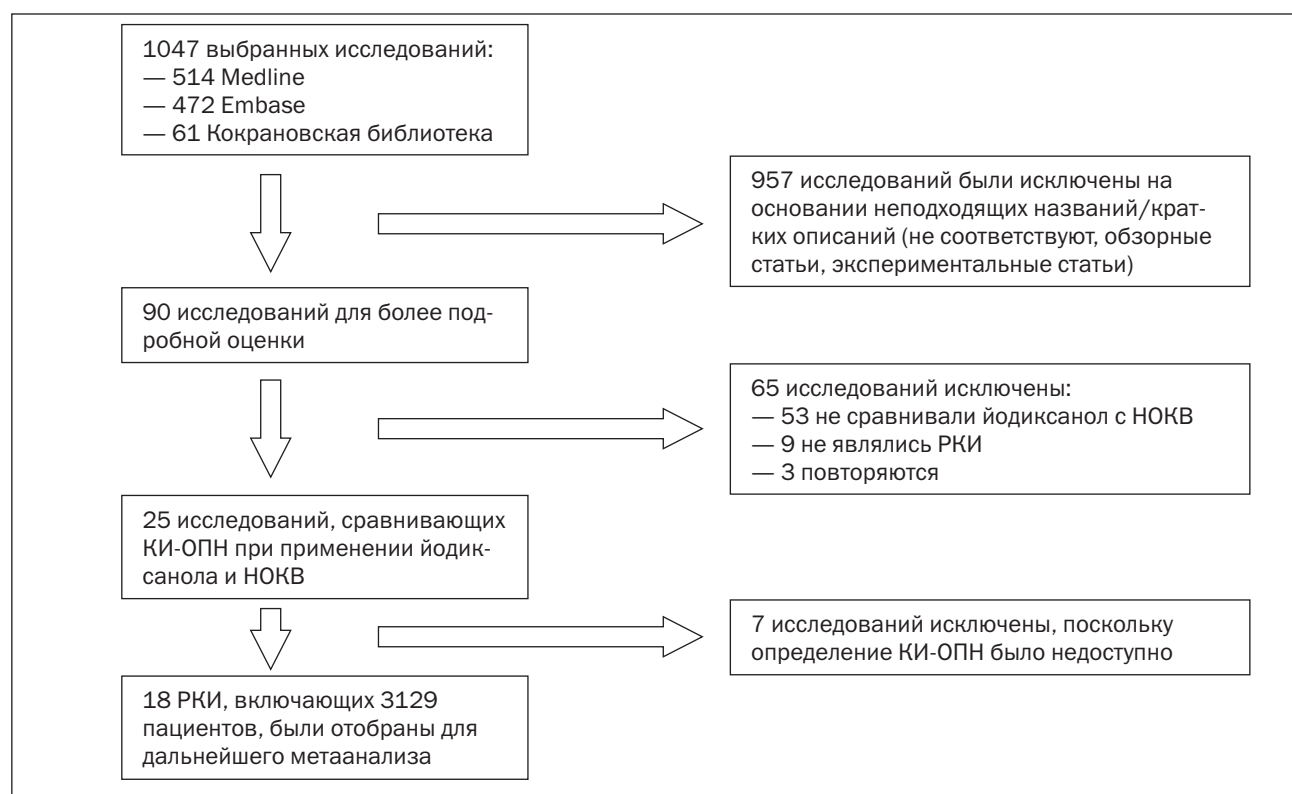


Рисунок 1. Поток диаграмма процесса отбора исследований

Таблиця 2. Характеристики включених досліджень

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Исследование	Размер выборки	Возраст (годы)	Женщины (%)	Пациенты с диабетом (%)	Исходная функция почек	Исходный уровень СКр (мг/дл)	Процедура	Способ введения	Гидратация	N-АЦ (%)	Объем КВ (мл)	Тип НОКВ	Определение КИ-ОПН
Rudnick и др., 2008 [12]	299	71,1/ 72,6	32/ 26	52/ 52	СКр: $\geq 1,7$ мг/дл для мужчин и $\geq 1,5$ мг/дл для женщин	1,99/ 1,92	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Раствор хлорида натрия (0,9%) вводили внутривенно со скоростью 125 мл/час в течение минимум 2 часов до и минимум 6 часов после введения КВ (для пациентов с ХСН скорость введения могли сократить до 50 мл/ч). Пероральный прием жидкости не ограничивался	71/ 76	118,4/ 129,9	Йод-версол	СКр $\uparrow \geq 0,5$ мг/дл
Solomon и др., 2007 [13]	414	70,5/ 72,4	40/ 32	44/ 38	рСКФ: 20–59 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	1,44/ 1,46	Цифровая кардиоангиография и ЧКВ	Внутриартериально	Изотонический раствор натрия бикарбоната вводили со скоростью 3 мл/кг в час на протяжении 1 часа до ангиографии и 1 мл/кг в час во время и в течение 6 часов после ангиографии	42,4/ 38,7	136,4/ 133,7	Йод-памидол	СКр $\uparrow \geq 25\%$
Feldkamp и др., 2006 [14]	221	60,6/ 62,1	25/ 24	40/ 35	рСКФ: 50 мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	1,04/ 1,03	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Перед проведением процедуры пациенту давали выпить 800 мл жидкости. За 30–45 минут до процедуры начинали введение 1000 мл 0,9% раствора хлорида натрия и продолжали его в течение 10–12 часов после процедуры	Нет	НД/НД	Йод-промид	СКр $\uparrow \geq 0,5$ мг/дл или СКр $\uparrow \geq 25\%$
Mehran и др., 2009 [15]	146	71,6/ 71,3	12/ 12	51/ 41	СКр: 1,5–3 мг/дл	1,86/ 1,8	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Полуизотонический раствор со скоростью 100 мл/ч в течение не менее 3–5 часов до процедуры, во время процедуры и в течение не менее 12 часов после процедуры	71/ 73	215/ 204	Йод-саглат	СКр $\uparrow \geq 25\%$ или $\geq 0,5$ мг/дл
Jo и др., 2006 [16]	275	66,1/ 68,7	44/ 44	34/ 36	КлКр $\leq 60$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$	1,38/ 1,3	Коронарная ангиография	Внутриартериально	Полуизотонический раствор со скоростью 1 мл/кг в час в течение не менее 8 часов до и после процедуры	Нет	204,6/ 194,8	Йод-саглат	СКр $\uparrow \geq 25\%$ или $\geq 0,5$ мг/дл
Asperlin и др., 2003 [17]	129	71,1/ 70,6	36/ 46	100/ 100	КлКр $\leq 60$ мл/мин на $1,73 \text{ м}^2$ или СКр: 1,3 или 1,3–1,5 мг/дл	1,49/ 1,60	Коронарная и артофеморальная ангиография; ЧКВ	Внутриартериально	Йодиксанол, 977 мг; НОКВ, 934 мл ( $p = 0,43$ )	НД/ НД	163/ 162	Йод-гексол	СКр $\uparrow \geq 0,5$ мг/дл или СКр $\uparrow \geq 25\%$
Chalmers и Jackson, 1999 [18]	102	62/ 65	28/ 31	31/ 35	СКр: $\geq 1,7$ мг/дл	3,05/ 3,34	Периферическая и/или почечная ангиография	Внутриартериально	НД	НД	60/53	Йод-гексол	СКр $\uparrow \geq 25\%$
Hardiek и др., 2008 [19]	102	65/ 66	52/ 33	100/ 100	СКр: $\leq 2$ мг/дл	0,91/ 0,93	Каротидная, коронарная, периферическая или почечная ангиография	Внутриартериально	Внутривенно жидкость со скоростью 1 мл/кг в час, с момента поступления до выписки	Нет	145/ 151	Йод-памидол	СКр $\uparrow \geq 25\%$

Окончание табл. 2

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14
Hill и др., 1994 [20]	200	61/ 59	20/ 12	НД/ НД	НД	НД/ НД	Плановая диа- гностическая кардиоангио- графия	Внутри- артери- ально	НД	НД	103/ 103	Йо- гек- сол	СКр ↑ > 0,5 мг/дл
Nie и др., 2008 [23]	208	61/ 60	31/ 32	27/ 27	КлКр ≤ 60 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1,48/ 1,49	Диагностиче- ская ангиогра- фия и/или ЧКВ	Внутри- артери- ально	Профилактическое увеличение объема крови с помощью внутривенного введения ≥ 1000 мл изотонического раствора хлори- да натрия со скоростью 1,0–1,5 мл/кг в час в течение ≥ 4 часов до и в течение ≥ 6 часов после процедуры	Нет	149,7/ 158,2	Йо- про- мид	СКр ↑ > 25% или > 0,5 мг/дл
Schmid и др., 2007 [24]	114	60,6/ 61	31/ 27	22/ 12	СКр: ≤ 2,5 мг/дл	0,81/ 0,83	Кардиальная ангиография	Внутри- артери- ально	НД	НД	44,8 г/ 51,1 г	Йо- ме- прол	СКр ↑ ≥ 0,5 мг/дл или СКр ↑ ≥ 25%
Barrett и др., 2006 [25]	153	67,0/ 67,3	33/ 30	28/ 20	КлКр: 10–59 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или СКр: ≥ 1,5 мг/дл	1,5/ 1,6	КТ	Внутри- венно	Йодиксанол, 66 %; НОКВ, 64 %, р = 0,78; Йодиксанол, 644 мл, НОКВ, 552 мл, р = 0,43	Нет	125/ 109	Йо- па- ми- дол	СКр ↑ ≥ 25%
Saigato и др., 1998 [26]	64	67/ 69	13/ 16	6/3	СКр: 1,5–3 мг/дл	1,7/ 1,69	Урография	Внутри- венно	Каждому пациенту рекомендовали из- бежать обезвоживания в течение дня накануне процедуры	НД	148/ 152,8	Йо- про- мид	СКр ↑ ≥ 50%
Fischbach и др., 1996 [27]	39	61,9/ 60,2	23/ 23	НД/ НД	СКр: ≤ 1,2 мг/дл	1,0/ 1,1	Ангиография брюшной аорты или артерий нижних конеч- ностей	Внутри- венно	НД	НД	182,6/ 200,6	Йо- па- ми- дол	СКр ↑ ≥ 25%
Kuhn и др., 2008 [28]	248	68,3/ 69,5	49,6/ 56,8	100/ 100	рСКФ: йодикса- нол, 49,9; НОКВ, 47,6 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1,41/ 1,46	КТ	Внутри- венно	Йодиксанол, 7,3 %; НОКВ, 8,8 %, р = 0,82; Йодиксанол, 928 мл; НОКВ, 833 мл, р = 0,78	1,6/ 2,4	101,6/ 106,5	Йо- па- ми- дол	СКр ↑ ≥ 25%
Nguyen и др., 2008 [29]	117	63,0/ 65,8	26/ 32	37,7/ 17,9	рСКФ: йодикса- нол, 51,8; НОКВ, 52,98 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup>	1,77/ 1,75	КТ	Внутри- венно	НД	НД	115/ 100	Йо- про- мид	СКр ↑ ≥ 0,5 мг/дл
Thomsen и др., 2008 [30]	148	65,41/ 67,1	36/ 24	13/ 28	КлКр: 10– 59 мл/мин на 1,73 м <sup>2</sup> или СКр: ≥ 1,5 мг/дл	1,7/ 1,7	КТ	Внутри- венно	Йодиксанол, 11,1 %; НОКВ, 13,2 %, р = 0,70; Йодиксанол, 1369 мл; НОКВ, 1125 мл, р = 0,55	Нет	125/ 100	Йо- ме- прол	СКр ↑ ≥ 25%
Siegle и Gavant, 1996 [31]	150	55/ 52	18/ 22	НД/ НД	НД	НД/ НД	Урография	Внутри- венно	Прозрачные жидкости внутрь во время завтрака перед процедурой	НД	79,5/ 80	Йо- гек- сол	> 40 % от- клонения от стандартного диапазона

**Примечания:** данные сформированы для группы йодиксанола/группы йодиксанола; ХСН — хроническая сердечная недостаточность; КИ-ОПН — контраст-индуцированная острая почечная недостаточность; КВ — контрастное вещество; КлКр — клиренс креатинина; КТ — компьютерная томография; рСКФ — расчетная скорость клубочковой фильтрации; НОКВ — низкоосмолярное контрастное вещество; N-АЦ — N-ацетилцистеин, НД — нет данных; ЧКВ — чрескожное коронарное вмешательство; СКр — сывороточный креатинин.

ангиография, в 1 исследовании [17] — коронарная или аортофеморальная ангиография, в 1 исследовании [18] — периферическая и/или почечная ангиография и в 1 [19] — каротидная, коронарная, периферическая или почечная ангиография. Доля пациентов с диабетом варьировала от 12 до 100 %, доля пациентов женского пола — от 12 до 52 %. В двух исследованиях [14, 23] (n = 218) применялся йопромид, в 2 исследованиях [13, 19] (n = 252) — йопамидол, в 4 исследованиях [17, 18, 20, 21] (n = 249) — йогексол, в 1 исследовании [12] (n = 143) йоверсол, в 3 исследованиях [15, 16, 22] (n = 247) — йоксагат и в 1 исследовании [24] (n = 56) применялся йомепрол.

**Метаанализ РКИ**

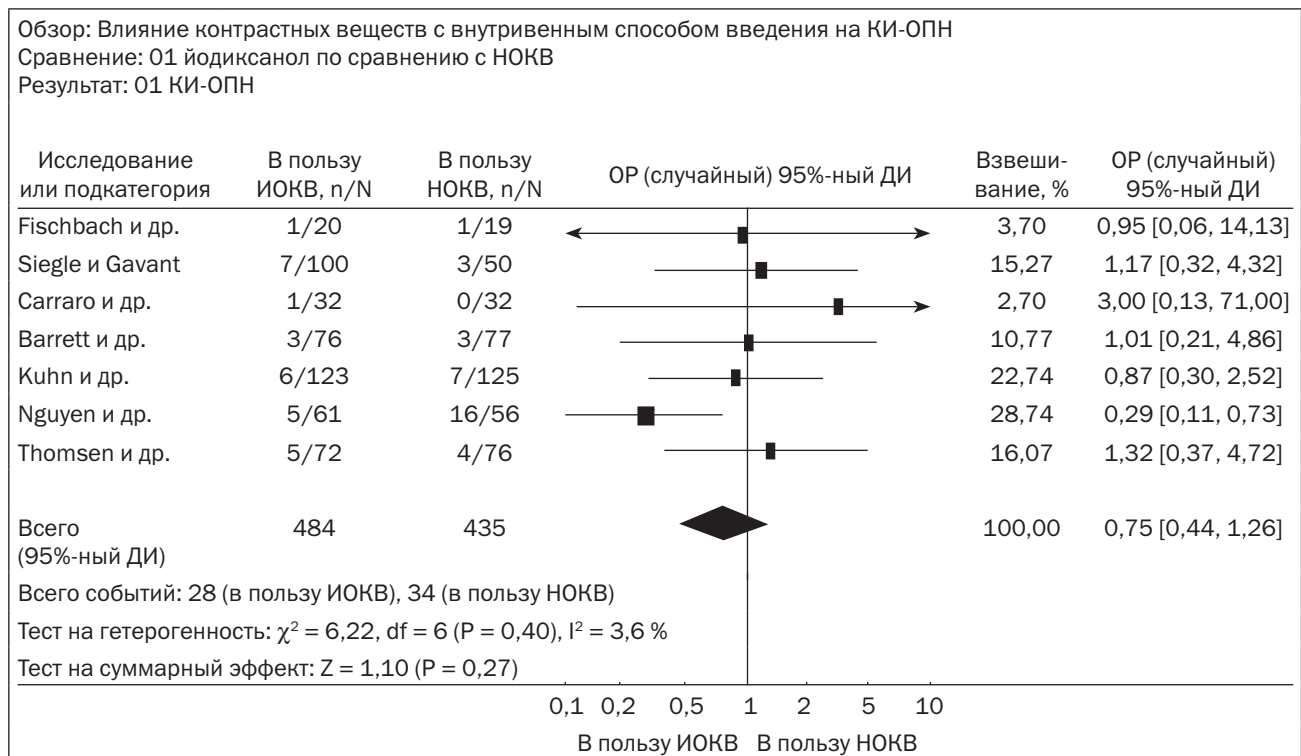
При оценке внутривенного способа введения наш метаанализ не показал значимого различия между КИ-ОПН, вызванной йодиксанолом, в сравнении с НОКВ (ОР = 0,75, 95%-ный ДИ, 0,44–1,26). Z-показатель для суммарного эффекта составил 1,10 (p = 0,27). Тест на гетерогенность показал, что статистически значимые различия между исследованиями отсутствуют (p = 0,40, I<sup>2</sup> = 3,6 %) (рис. 2). Что касается внутриартериального введения, было обнаружено значимое различие КИ-ОПН между пациентами, рандомизированными в группу йодиксанола и в группу НОКВ (ОР = 0,68, 95%-ный ДИ, 0,50–0,92). Z-показатель для суммарного эффекта составил 2,47 (p = 0,01). Тест на гетерогенность показал, что статистически значимые различия между исследованиями отсутствуют (p = 0,14, I<sup>2</sup> = 32,4 %)

(рис. 3). Воронкообразный график оказался асимметричным, что говорит о возможном наличии публикационной систематической ошибки.

**Обсуждение**

Мы провели метаанализ влияния на относительную почечную безопасность способа введения йодиксанола в сравнении с НОКВ. Результаты нашего анализа показали, что по сравнению с группой НОКВ применение йодиксанола сопровождается меньшим риском развития КИ-ОПН при внутриартериальном введении по сравнению с внутривенным введением.

К настоящему моменту опубликовано большое количество отчетов о метаанализах КИ-ОПН [39–60, 6–8]. Поскольку методов лечения, помогающих устранить или уменьшить проявления КИ-ОПН, если она уже возникла, не существует, в большинстве метаанализов оценивают различные профилактические меры, принимаемые для предотвращения КИ-ОПН [39–57], и только в 1 анализе оценивается стратегия форсированного диуреза с помощью маннитола и фуросемида для предотвращения КИ-ОПН [58]. Помимо этого, в последнем метаанализе оценивается эффективность профилактической заместительной почечной терапии (ЗПТ) при КИ-ОПН [59]. В трех сравнивается нефротоксичность йодиксанола и НОКВ [6–8]. Ни в одном из вышеперечисленных анализов исследователи не обращаются непосредственно к вопросу о влиянии способа введения контрастных веществ на почечную безопасность. Поэтому возникает необходи-

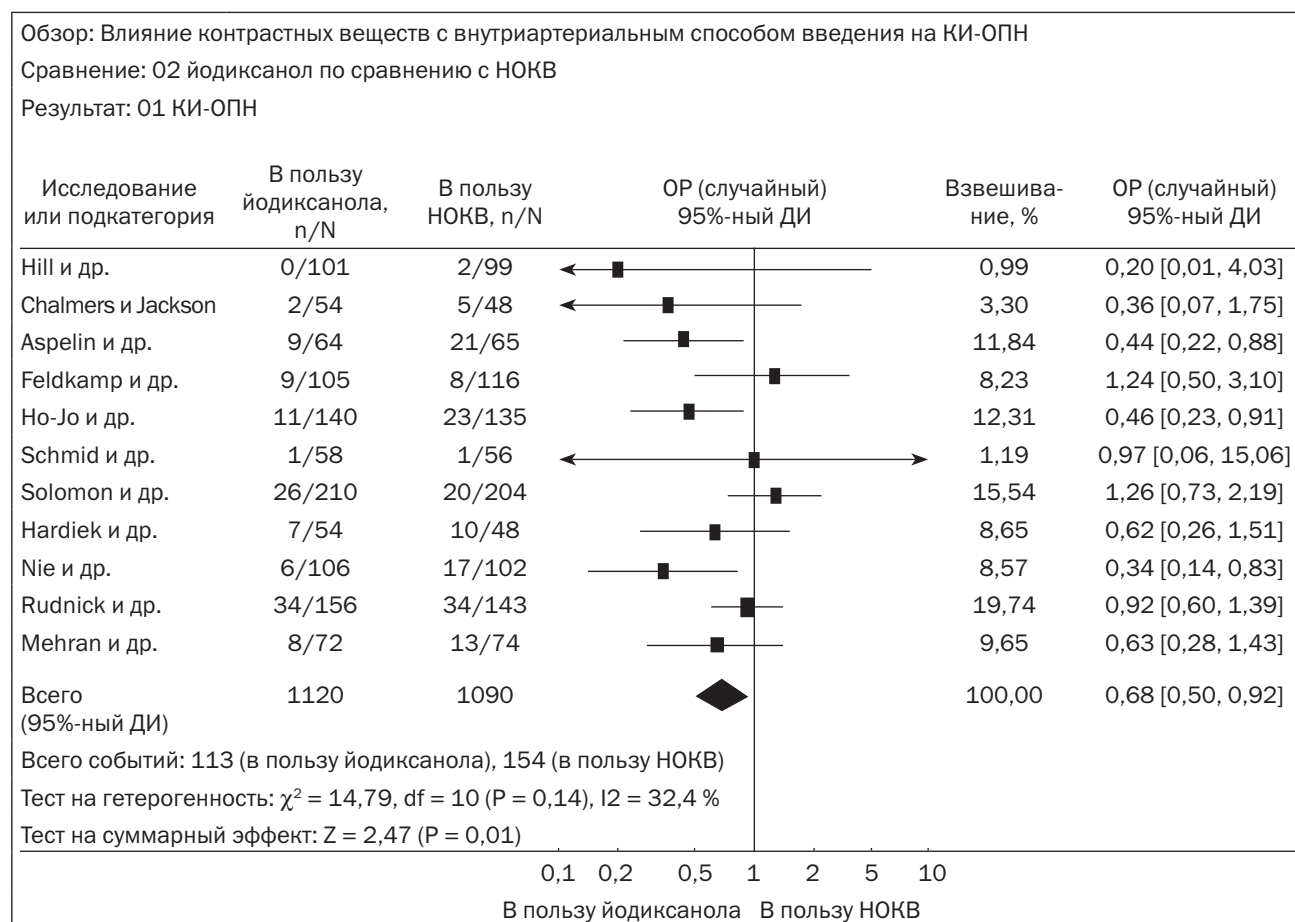


**Рисунок 2. Влияние контрастных веществ с внутривенным способом введения на КИ-ОПН**  
**Примечание: ИОКВ — йодиксанол.**

мость в проведении соответствующего метаанализа применения различных контрастных веществ в различных клинических условиях.

Уже были проведены 3 метаанализа [6–8], направленные на изучение относительной почечной безопасности йодиксанола по сравнению с НОКВ. Не все их выводы согласуются с нашими. По нашему мнению, наш метаанализ представляет собой новый взгляд и более веские доказательства по этому вопросу. Во-первых, предыдущий метаанализ [6] показал значительное снижение частоты случаев КИ-ОПН при применении йодиксанола по сравнению с НОКВ. Однако мы обнаружили, что йодиксанол был менее токсичным только при внутриаартериальном введении. Для предыдущего метаанализа было характерно наличие ошибки выборочного наблюдения, поскольку оценка результатов исследования не была конкретно нацелена на анализ риска развития КИ-ОПН и у большинства пациентов в данном анализе отсутствовало нарушение функции почек в исходный момент, в то время как наше исследование оценивает риск развития КИ-ОПН у всех включенных пациентов. Во-вторых, последний метаанализ [7], сравнивающий йодиксанол с группой неионных НОКВ, не выявил значимого снижения частоты случаев

КИ-ОПН. Однако в данное исследование не были включены несколько более крупномасштабных РКИ [12, 15, 16, 22, 23, 25, 29]. Выводы нашего исследования основаны на большом объеме данных, что делает их более надежными. В-третьих, один из предыдущих метаанализов показал, что при сравнении с НОКВ в целом применение йодиксанола вообще не было связано со снижением частоты случаев КИ-ОПН [8]. В этом исследовании не проводилась оценка различия между внутриаартериальным и внутривенным способами введения контрастных веществ и их влиянием на риск развития КИ-ОПН, что и стало главной причиной проведения нашего исследования. Более того, выявленный нами факт того, что изоосмолярный йодиксанол был менее нефротоксичным, чем все НОКВ, указывает на то, что осмоляльность может оказать серьезное влияние на нефротоксичность при внутриаартериальном способе введения. Как нам известно, оксидативный стресс, который может вызывать дисфункцию эндотелия и снижать биодоступность оксида азота [60, 61], является одним из наиболее важных механизмов развития КИ-ОПН. Различия в строении и функции артерий и вен приводят к различной реакции на стресс. Так, различные реакции на оксидативный стресс в



**Рисунок 3. Влияние контрастных веществ с внутриаартериальным способом введения на КИ-ОПН**

артериях и венах могут повлиять на риск развития КИ-ОПН.

Несомненно, наше исследование имеет некоторые потенциальные ограничения. Во-первых, диагностические стандарты КИ-ОПН варьируют от исследования к исследованию, поэтому вероятным было наличие ошибочных диагнозов. Во-вторых, большинство включенных исследований были маломасштабными и многие из них — низкого качества, что может означать, что наш анализ не обладал достаточной мощностью. В-третьих, применение средств для восстановления водного баланса или профилактических средств не было одинаковым во всех исследованиях, что может оказать влияние на конечный результат. Наконец, в большинстве исследований отсутствуют данные последующего наблюдения, то есть долгосрочные результаты требуют дальнейшей оценки.

Существующие сейчас руководства по применению контрастных средств часто не включают указаний по их применению при конкретных заболеваниях. Кроме того, разные руководства содержат разную информацию о том, как предотвращать возникновение КИ-ОПН при применении контрастных веществ. В результате выбор подходящего контрастного вещества для предотвращения развития КИ-ОПН в конкретных случаях, например при диагностическом КТ-обследовании или при кардиологическом вмешательстве, все еще остается нерешенной проблемой. Наше исследование предполагает, что клинические условия отчасти могут определить выбор контрастного вещества: например, в соответствии с результатами нашего анализа при КТ-обследовании более подходящим выбором будет йодиксанол, а не НОКВ.

## Выводы

Наш метаанализ предполагает, что способ введения может оказывать влияние на почечную безопасность при применении различных контрастных веществ. В частности, йодиксанол может быть препаратом выбора у пациентов при кардиологических вмешательствах.

## Приложение

Мы проводили поиск опубликованных статей в базах данных Embase, Medline и в Центральном Кокрановском регистре без языковых ограничений (даты были ограничены периодом с января 1980 года по ноябрь 2010 года). Мы искали отдельные слова и выражения, при этом использовали логический оператор «и» для следующих ключевых слов: «изоосмолярный», «йодиксанол», «низкоосмолярный», «йогексол», «йопамидол», «йопромид», «йоверсол», «йомерпол», «КИН», «контраст-индуцированная нефропатия», «КИ-ОПН», «контраст-индуцированная острая почечная недостаточность», «нефротоксичность», «нефропатия», «нефрит», «почечная недостаточность», «креатинин», «нежелательное

явление» и «побочный эффект». Мы дополняли поиск ссылками, цитируемыми в выбранных статьях. При необходимости дальнейшую информацию по исследованиям мы получали у проводивших их исследователей.

Наше исследование не имеет ничего общего с экспериментальным исследованием с участием людей, поэтому в получении разрешения соответствующих этических комитетов и комиссий не было необходимости.

**Финансовая поддержка:** мы утверждаем, что финансовая поддержка (гранты и средства) данному исследованию не оказывалась.

**Заявление о конфликте интересов:** мы заявляем, что конфликт интересов отсутствует.

## Список литературы

1. Katzberg R.W., Haller C. Contrast-induced nephrotoxicity: clinical landscape // *Kidney Int. Suppl.* 2006; (100): S3-S7.
2. Rihal C.S., Textor S.C., Grill D.E. et al. Incidence and prognostic importance of acute renal failure after percutaneous coronary intervention // *Circulation.* 2002; 105(19): 2259-2264.
3. Goldman S.A., Johnson L.L., Escala E., Cannon P.J., Weiss M.B. Improved exercise ejection fraction with long-term prazosin therapy in patients with heart failure // *Am. J. Med.* 1980; 68(1): 36-42.
4. Weisbord S.D., Chen H., Stone R.A. et al. Associations of increases in serum creatinine with mortality and length of hospital stay after coronary angiography // *J. Am. Soc. Nephrol.* 2006; 17(10): 2871-2877.
5. Morcos S.K., Thomsen H.S., Webb J.A. Contrast-media-induced nephrotoxicity: a consensus report. Contrast Media Safety Committee, European Society of Urogenital Radiology (ESUR) // *Eur. Radiol.* 1999; 9(8): 1602-1613.
6. McCullough P.A., Bertrand M.E., Brinker J.A., Stacul F. A meta-analysis of the renal safety of isosmolar iodixanol compared with low-osmolar contrast media // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(4): 692-699.
7. Heinrich M.C., Häberle L., Müller V., Bautz W., Uder M. Nephrotoxicity of iso-osmolar iodixanol compared with nonionic low-osmolar contrast media: meta-analysis of randomized controlled trials // *Radiology.* 2009; 250(1): 68-86.
8. Reed M., Meier P., Tamhane U.U., Welch K.B., Moscucci M., Gurm H.S. The relative renal safety of iodixanol compared with low-osmolar contrast media: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(7): 645-654.
9. Pflueger A., Abramowitz D., Calvin A.D. Role of oxidative stress in contrast-induced acute kidney injury in diabetes mellitus // *Med. Sci. Monit.* 2009; 15(6): 125-136.
10. Heyman S.N., Rosen S., Khamaisi M., Idée J.M., Rosenberger C. Reactive oxygen species and the pathogenesis of radiocontrast-induced nephropathy // *Invest. Radiol.* 2010; 45(4): 188-195.
11. Cochrane Collaboration. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Available at: <http://www.cochrane.org/training/cochrane-handbook>. Accessed December 25, 2011.
12. Rudnick M.R., Davidson C., Laskey W., Stafford J.L., Sherwin P.F.; VALOR Trial Investigators. 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(4): 776-782.
13. Solomon R.J., Natarajan M.K., 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(25): 3189-3196.
14. Feldkamp T., Baumgart D., Elsner M. et al. Nephrotoxicity of iso-osmolar versus low-osmolar contrast media is equal in low risk patients // *Clin. Nephrol.* 2006; 66(5): 322-330.

15. Mehran R., Nikolsky E., Kirtane A.J. et al. Ionic low-osmolar versus nonionic iso-osmolar contrast media to obviate worsening nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients: the ICON (Ionic versus non-ionic Contrast to Obviate worsening Nephropathy after angioplasty in chronic renal failure patients) study // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(5): 415-421.
16. Jo S.H., Youn T.J., Koo B.K. et al. Renal toxicity evaluation and comparison between visipaque (iodixanol) and hexabrix (ioxaglate) in patients with renal insufficiency undergoing coronary angiography: the RECOVER study: a randomized controlled trial // *J. Am. Coll. Cardiol.* 2006; 48(5): 924-930.
17. Aspelin P., Aubry P., Fransson S.G., Strasser R., Willenbrock R., Berg K.J.; Nephrotoxicity in High-Risk Patients Study of Iso-Osmolar and Low-Osmolar Non-Ionic Contrast Media Study Investigators. Nephrotoxic effects in high-risk patients undergoing angiography // *N. Engl. J. Med.* 2003; 348(6): 491-499.
18. Chalmers N., Jackson R.W. Comparison of iodixanol and iohexol in renal impairment // *Br. J. Radiol.* 1999; 72(859): 701-703.
19. Hardiek K.J., Katholi R.E., Robbs R.S., Katholi C.E. Renal effects of contrast media in diabetic patients undergoing diagnostic or interventional coronary angiography // *J. Diabetes Complications.* 2008; 22(3): 171-177.
20. Hill J.A., Cohen M.B., Kou W.H. et al. Iodixanol, a new isosmotic nonionic contrast agent compared with iohexol in cardiac angiography // *Am. J. Cardiol.* 1994; 74(1): 57-63.
21. Klów N.E., Levorstad K., Berg K.J. et al. Iodixanol in cardioangiography in patients with coronary artery disease: tolerability, cardiac and renal effects // *Acta Radiol.* 1993; 34(1): 72-77.
22. Andersen P.E., Bolstad B., Berg K.J., Justesen P., Thayssen P., Kloster Y.F. Iodixanol and ioxaglate in cardioangiography: a double-blind randomized phase III study // *Clin. Radiol.* 1993; 48(4): 268-272.
23. Nie B., Cheng W.J., Li Y.F. et al. A prospective, double-blind, randomized, controlled trial on the efficacy and cardiorenal safety of iodixanol vs. iopromide in patients with chronic kidney disease undergoing coronary angiography with or without percutaneous coronary intervention // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2008; 72(7): 958-965.
24. Schmid I., Didier D., Pfammatter T. et al. Effects of non-ionic iodinated contrast media on patient heart rate and pressures during intra-cardiac or intra-arterial injection // *Int. J. Cardiol.* 2007; 118(3): 389-396.
25. Barrett B.J., Katzberg R.W., Thomsen H.S. et al. Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease undergoing computed tomography: a double-blind comparison of iodixanol and iopamidol // *Invest. Radiol.* 2006; 41(11): 815-821.
26. Carraro M., Malalan F., Antonione R. et al. Effects of a dimeric vs a monomeric nonionic contrast medium on renal function in patients with mild to moderate renal insufficiency: a double-blind, randomized clinical trial // *Eur. Radiol.* 1998; 8(1): 144-147.
27. Fischbach R., Landwehr P., Lackner K. et al. Iodixanol vs iopamidol in intravenous DSA of the abdominal aorta and lower extremity arteries: a comparative phase-III trial // *Eur. Radiol.* 1996; 6(1): 9-13.
28. Kuhn M.J., Chen N., Sahani D.V. et al. The PREDICT study: a randomized double-blind comparison of contrast-induced nephropathy after low- or isoosmolar contrast agent exposure // *Am. J. Roentgenol.* 2008; 191(1): 151-157.
29. Nguyen S.A., Suranyi P., Ravenel J.G. et al. Iso-osmolality versus low-osmolality iodinated contrast medium at intravenous contrast-enhanced CT: effect on kidney function // *Radiology.* 2008; 248(1): 97-105.
30. Thomsen H.S., Morcos S.K., Erley C.M. et al; Investigators in the Abdominal Computed Tomography: IOMERON 400 Versus VISIPAQUE 320 Enhancement (ACTIVE) Study. The ACTIVE Trial: comparison of the effects on renal function of iomeprol-400 and iodixanol-320 in patients with chronic kidney disease undergoing abdominal computed tomography // *Invest. Radiol.* 2008; 43(3): 170-178.
31. Siegle R.L., Gavant M.L. Comparison of iodixanol with iohexol in excretory urography // *Acad. Radiol.* 1996; 3(Suppl. 3): 524-527.
32. Tveit K., Bolz K.D., Bolstad B. et al. Iodixanol in cardioangiography: a double-blind parallel comparison between iodixanol 320 mg I/ml and ioxaglate 320 mg I/ml // *Acta Radiol.* 1994; 35(6): 614-618.
33. Thorstensen O., Albrechtsson U., Calissendorff B. et al. Iodixanol in femoral arteriography: a randomized, double-blind, phase III, parallel study with iodixanol 270 mg I/ml and iohexol 300 mg I/ml // *Acta Radiol.* 1994; 35(6): 629-631.
34. Singh K., Sundgren R., Bolstad B., Björk L., Lie M. Iodixanol in abdominal digital subtraction angiography: a randomized, double-blind, parallel trial with iodixanol and iohexol // *Acta Radiol.* 1993; 34(3): 242-245.
35. Pugh N.D., Sissons G.R., Ruttley M.S., Berg K.J., Nossen J.O., Eide H. Iodixanol in femoral arteriography (phase III): a comparative double-blind parallel trial between iodixanol and iopromide // *Clin. Radiol.* 1993; 47(2): 96-99.
36. Jakobsen J.A., Berg K.J., Kjaersgaard P. et al. Angiography with nonionic X-ray contrast media in severe chronic renal failure: renal function and contrast retention // *Nephron.* 1996; 73(4): 549-556.
37. Verow P., Nossen J.O., Sheppick A., Kjaersgaard P. A comparison of iodixanol with iopamidol in aorto-femoral angiography // *Br. J. Radiol.* 1995; 68(813): 973-978.
38. Lee F.T. Jr, Caroline D.F., Thornbury J.R. et al. A randomized comparison of iodixanol and iohexol in adult body computed tomography scanning // *Acad. Radiol.* 1996; 3(Suppl. 3): 500-506.
39. Hoste E.A., De Waele J.J., Gevaert S.A., Uchino S., Kellum J.A. Sodium bicarbonate for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2010; 25(3): 747-758.
40. Brown J.R., Block C.A., Malenka D.J., O'Connor G.T., Schoolwerth A.C., Thompson C.A. Sodium bicarbonate plus N-acetylcysteine prophylaxis: a meta-analysis // *JACC Cardiovasc. Interv.* 2009; 2(11): 1116-1124.
41. Brar S.S., Hiremath S., Dangas G., Mehran R., Brar S.K., Leon M.B. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast induced-acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis // *Clin. J. Am. Soc. Nephrol.* 2009; 4(10): 1584-1592.
42. Meier P., Ko D.T., Tamura A., Tamhane U., Gurm H.S. Sodium bicarbonate-based hydration prevents contrast-induced nephropathy: a meta-analysis // *BMC Med.* 2009; 7(1): 23.
43. Kanbay M., Covic A., Coca S.G., Turgut F., Akcay A., Parikh C.R. Sodium bicarbonate for the prevention of contrast-induced nephropathy: a meta-analysis of 17 randomized trials // *Int. Urol. Nephrol.* 2009; 41(3): 617-627.
44. Joannidis M.M., Schmid M., Wiedermann C.J. Prevention of contrast media-induced nephropathy by isotonic sodium bicarbonate: a meta-analysis // *Wien Klin. Wochenschr.* 2008; 120(23-24): 742-748.
45. Ho K.M., Morgan D.J. Use of isotonic sodium bicarbonate to prevent radiocontrast nephropathy in patients with mild pre-existing renal impairment: a meta-analysis // *Anaesth. Intensive Care.* 2008; 36(5): 646-653.
46. Hogan S.E., L'Allier P., Chetcuti S. 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): 414-421.
47. Kelly A.M., Dwamena B., Cronin P., Bernstein S.J., Carlos R.C. Meta-analysis: effectiveness of drugs for preventing contrast-induced nephropathy // *Ann. Intern. Med.* 2008; 148(4): 284-294.
48. Gawenda M., Möller A., Wassmer G., Brunkwall J. N-Acetylcystein in der Prophylaxe der Kontrastmittel-induzierten Nephropathie // *Zentralbl. Chir.* 2007; 132(3): 227-231.
49. Liu R., Nair D., Ix J., Moore D.H., Bent S. N-acetylcysteine for the prevention of contrast-induced nephropathy. A systematic review and meta-analysis // *J. Gen. Intern. Med.* 2005; 20(2): 193-200.
50. Duong M.H., MacKenzie T.A., Malenka D.J. N-Acetylcysteine prophylaxis significantly reduces the risk of radiocontrast-induced nephropathy: comprehensive meta-analysis // *Catheter Cardiovasc. Interv.* 2005; 64(4): 471-479.
51. Misra D., Leibowitz K., Gowda R.M., Shapiro M., Khan I.A. Role of N-acetylcysteine in prevention of contrast-induced nephropathy

after cardiovascular procedures: a meta-analysis // *Clin. Cardiol.* 2004; 27(11): 607-610.

52. Bagshaw S.M., Ghali W.A. Acetylcysteine for prevention of contrast-induced nephropathy after intravascular angiography: a systematic review and meta-analysis // *BMC Med.* 2004; 2(1): 38.

53. Ix J.H., McCulloch C.E., Chertow G.M. Theophylline for the prevention of radiocontrast nephropathy: a meta-analysis // *Nephrol. Dial. Transplant.* 2004; 19(11): 2747-2753.

54. Goldenberg I., Shechter M., Matetzky S. et al. Oral acetylcysteine as an adjunct to saline hydration for the prevention of contrast-induced nephropathy following coronary angiography: a randomized controlled trial and review of the current literature // *Eur. Heart J.* 2004; 25(3): 212-218.

55. Alonso A., Lau J., Jaber B.L., Weintraub A., Sarnak M.J. Prevention of radiocontrast nephropathy with N-acetylcysteine in patients with chronic kidney disease: a meta-analysis of randomized, controlled trials // *Am. J. Kidney Dis.* 2004; 43(1): 1-9.

56. Isenbarger D.W., Kent S.M., O'Malley P.G. Meta-analysis of randomized clinical trials on the usefulness of acetylcysteine for prevention of contrast nephropathy // *Am. J. Cardiol.* 2003; 92(12): 1454-1458.

57. Birck R., Krzossok S., Markowetz F., Schnülle P., van der Woude F.J., Braun C. Acetylcysteine for prevention of

contrast nephropathy: meta-analysis // *Lancet.* 2003; 362(9384): 598-603.

58. Majumdar S.R., Kjellstrand C.M., Tymchak W.J., Hervas-Malo M., Taylor D.A., Teo K.K. Forced euvolemic diuresis with mannitol and furosemide for prevention of contrast-induced nephropathy in patients with CKD undergoing coronary angiography: a randomized controlled trial // *Am. J. Kidney Dis.* 2009; 54(4): 602-609.

59. Song K., Jiang S., Shi Y., Shen H., Shi X., Jing D. Renal replacement therapy for prevention of contrast-induced acute kidney injury: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Am. J. Nephrol.* 2010; 32(5): 497-504.

60. Wassmann S., Wassmann K., Nickenig G. Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells // *Hypertension.* 2004; 44(4): 381-386.

61. Cai H. Hydrogen peroxide regulation of endothelial function: origins, mechanisms, and consequences // *Cardiovasc. Res.* 2005; 68(1): 26-36.

Оригінал статті опублікован  
в *J. Nephrol.* 2012 Май-Черв; 25(3): 290-301

Получено 20.02.13 □

Mei Dong<sup>1</sup>, Zhanquan Jiao<sup>2</sup>, Tong Liu<sup>2</sup>, Fangming Guo<sup>3</sup>,  
Guangping LP

<sup>1</sup>Yu Huang Top Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology,  
Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, PR China

<sup>3</sup>Yan Tai Shan Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

### ВПЛИВ СПОСОБУ ВВЕДЕННЯ КОНТРАСТНИХ РЕЧОВИН НА НИРКОВУ БЕЗПЕЧНІСТЬ: МЕТААНАЛІЗ РАНДОМІЗОВАНИХ КОНТРОЛЬОВАНИХ ДОСЛІДЖЕНЬ

**Резюме.** Обґрунтування. Метою даного дослідження було вивчення взаємозв'язку між способом введення контрастних речовин і їх відносною нирковою безпекою.

**Методи.** Для підбору відповідних досліджень ми проводили пошук у базах даних Embase, Medline і в Центральному Кокранівському реєстрі за період із січня 1980 року по листопад 2010 року. З 1047 спочатку відібраних досліджень були проаналізовані тільки 11 рандомізованих контрольованих досліджень (РКД), що включали 2210 пацієнтів із внутрішньоартеріальним способом введення речовини, і 7 РКД, що включали 919 пацієнтів із внутрішньовенним способом введення.

**Результати.** Що стосується внутрішньоартеріального введення, проведений нами метааналіз показав, що при застосуванні йодиксанолу ризик розвитку контраст-індукованої гострої ниркової недостатності (КІ-ГНН) був значно нижчим, ніж при застосуванні групи низькоосмолярних контрастних речовин (НОКР; відношення ризиків (ВР) = 0,68; 95% довірчий інтервал (95%-ний ДІ), 0,50–0,92; Z = 2,47; p = 0,01), при відсутності вираженої гетерогенності між окремими дослідженнями (p = 0,14, I<sup>2</sup> = 32,4 %). Однак при внутрішньовенному введенні йодиксанолу не спостерігалось зниження ризику розвитку КІ-ГНН порівняно з введенням НОКР (ВР = 0,75; 95%-ний ДІ, 0,44–1,26; Z = 1,10; p = 0,27), при цьому гетерогенність між окремими дослідженнями також була відсутня (p = 0,40, I<sup>2</sup> = 3,6 %).

**Висновки.** Результати нашого метааналізу припускають, що спосіб введення контрастних речовин може впливати на їх відносну ниркову безпеку. Зокрема, йодиксанол може бути препаратом вибору для кардіологічних пацієнтів, яким необхідне хірургічне втручання.

**Ключові слова:** спосіб введення, контрастні речовини, контраст-індукована гостра ниркова недостатність, метааналіз, рандомізовані контрольовані дослідження.

Mei Dong<sup>1</sup>, Zhanquan Jiao<sup>2</sup>, Tong Liu<sup>2</sup>, Fangming Guo<sup>3</sup>,  
Guangping LP

<sup>1</sup>Yu Huang Top Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

<sup>2</sup>Department of Cardiology, Tianjin Institute of Cardiology,  
Second Hospital of Tianjin Medical University, Tianjin, PR China

<sup>3</sup>Yan Tai Shan Hospital of Yantai, Shan Dong Province, PR  
China

### EFFECT OF ADMINISTRATION ROUTE ON THE RENAL SAFETY OF CONTRAST AGENTS: A META-ANALYSIS OF RANDOMIZED CONTROLLED TRIALS

**Summary.** Background. The objective of this study was to examine the association between administration route and relative renal safety of contrast agents.

**Methods.** We searched all published articles indexed in Embase, Medline and the Cochrane Central Register of Controlled Trials, from January 1980 to November 2010, to identify relevant studies. Of the 1,047 initially identified studies, 11 randomized controlled trials (RCTs) including 2,210 patients with intra-arterial route and 7 RCTs including 919 patients with intravenous route were finally analyzed.

**Results.** With regard to intra-arterial route, our meta-analysis showed that iodixanol significantly decreased the risk of contrast-induced acute kidney injury (CI-AKI) when compared with a pool of low-osmolar contrast media (LOCM; risk ratio (RR) = 0.68; 95% confidence interval (95% CI), 0.50–0.92; Z = 2.47; p = 0.01), with no significant heterogeneity between individual studies (p = 0.14, I<sup>2</sup> = 32.4 %). However, iodixanol was not associated with a reduction in CI-AKI compared with the LOCM pooled together (RR = 0.75; 95% CI, 0.44–1.26; Z = 1.10; p = 0.27) with intravenous application, again with no significant heterogeneity between individual studies (p = 0.40, I<sup>2</sup> = 3.6 %).

**Conclusions.** Our meta-analysis suggests that administration route may affect the renal safety of contrast agents. Specifically, iodixanol may be a better choice for patients in the interventional cardiology setting.

**Key words:** administration route, contrast agents, contrast-induced acute kidney injury, meta-analysis, randomized controlled trials.