

Kas kroonilise neeruhaigusega patsientidel järgmiste ravimite kasutamise ja annustamise otsustamisel tuleb arvestada neerufunktsiooni (kreatiniin, eGFR) väärtusi vs mitte:
- statiinid

Kriitilised tulemusnäitajad:

kroonilise neeruhaiguse ravi tulemuslikkus, põhihaiguse ravi tulemuslikkus, äge neerukahjustus, kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, neeruasendusravi, hospitaliseerimine, patsiendi elukvaliteet, ravikulu, elulemus, üldsuse vähenemine

Kliinilise küsimuse vastamiseks otsiti materjali järgmistest ravijuhenditest:

- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. **KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease** (Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1-150).
- National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. **Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.** Clinical Guideline 182. 2014.
- Academy of Medicine of Malaysia: **Management of Chronic Kidney Disease**, 2011.
- KHA-CARI Guideline: **Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management.** 2013.
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network: **Diagnosis and management of chronic kidney disease.** A national clinical guideline 103. 2008.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. **KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease.** (Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 259–305.)
- National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. **Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.** NICE clinical guideline 181. 2014.

Lisamaterjalina otsiti tööühma soovil teemakohast materjali ka Euroopa Kardioloogide Seltsi poolt välja antud ravijuhenditest:

- **European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.** (European Heart Journal. Aug 2016, 37 (29) 2315-2381)
- **2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.** (European Heart Journal. Aug 2016, ehv272)

14.09.15 ja 25.10.15. otsiti PubMed andmebaasist viimase viie aasta jooksul avaldatud süstemaatilisi ülevaateid ja metanalüüse, kasutades järgmiste otsingusõnade kombinatsiooni: *dose, dosing, hydroxymethylglutaryl-coa reductase inhibitors, statin, simvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, fluvastatin, creatinine, renal insufficiency, kidney function, glomerular filtration rate, GFR, renal function.*

Leiti 222 vastet, millest kliinilise küsimuse tõenduseks valiti 12 artiklit.

Täiendavalt lisati korduvasse otsingusse ka randomiseeritud kontrolluuringud, leiti 675 vastet, kuid sobivaid uuringuid statiinide doseerimise kohta KNH-ga patsientidel ei leitud.

Ravijuhendid

National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care. (2014)
--

lk 324- 326

Ravijuhises käsitletakse statiinravi KNH patsientidel peamiselt proteiinuuria vähendamise ja KNH progresseerumise pidurdamise seisukohalt. Antud küsimuse kohta leiti kolm metaanalüüsi:

- Douglas et al. (2006) uurisid statiinide efekti proteiinuuria vähenemisele – 15 randomiseeritud kontrollitud uuringut, n=1384, keskmine jälgimisaeg 6 kuud.⁹²

- Sandhu et al. (2006) uurisid statiinide mõju GFR-i ja proteiinuuria muutusele hüpertensiivse või diabeetilise nefropaatia ja glomeerulonefriidiga patsientidel – 27 randomiseeritud kontrollitud uuringut, n=39 704, keskmine jälgimisaeg 1 aasta. Puuduseks suur kaasatud uuringute heterogeensus.³⁶²

- Strippoli et al. (2008) hindasid kardiovaskulaarseid tulemeid, GFR-i ja proteiinuuria muutusi KNH patsientidel – 50 uuringut, n=30 144, jälgimisaeg 2 – 60 kuud.³⁸⁸

Leiti, et statiinid ei aeglustanud oluliselt GFR langust (Level 1+).^{362, 388}

Kahes metaanalüüsis näidati statiinide proteiinuuriat vähendavat toimet (Level1++)^{92,388}, kuid Shandu et al. uuring seda ei kinnitanud (Level 1+).³⁶²

Lisaks näidati, et dialüüsravi veel mitte saavatel KNH patsientidel vähendas statiinravi oluliselt üldsuremust, kardiovaskulaarset suremust, mittefataalseid kardiovaskulaarseid sündmusi.³⁸⁸

Uuringute heterogeensuse tõttu leidis töögrupp, et antud küsimuses on tõendus põhjus soovituste andmiseks ebapiisav. Küll aga tõdeti, et **statiinravi määramine kardiovaskulaarsete sündmuste sekundaarseks preventsiiooniks võib anda KNH patsientidel täiendavat kasu.**

Täpsemad soovitused statiinide kasutamiseks KNH patsientidel on toodud eraldi ravijuhendis (Recommendations in Lipid modification (NICE clinical guideline 181).

National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease (2014)

(NICE clinical guideline 181)

lk. 41; 177 – 200

11. Do not use a risk assessment tool to assess CVD risk in people with an estimated glomerular filtration rate (eGFR) less than 60 ml/min/1.73 m² and/or albuminuria. These people are at increased risk of CVD.

63. Offer atorvastatin 20 mg for the primary or secondary prevention of CVD to people with CKD.

- **Increase the dose if a greater than 40% reduction in non-HDL cholesterol is not achieved (see recommendation 64) and eGFR is 30 ml/min/1.73 m² or more.**

- **Agree the use of higher doses with a renal specialist if eGFR is less than 30 ml/min/1.73 m².**

64. Measure total cholesterol, HDL cholesterol and non-HDL cholesterol in all people who have been started on high-intensity statin treatment at 3 months of treatment and aim for a greater than 40% reduction in non-HDL cholesterol. If a greater than 40% reduction in non-HDL cholesterol is not achieved:

- discuss adherence and timing of dose

- optimise adherence to diet and lifestyle measures

- **consider increasing the dose if started on less than atorvastatin 80 mg and the person is judged to be at higher risk because of comorbidities, risk score or using clinical judgement.**

Antud ravijuhend käsitleb statiinravi kardiovaskulaarhaiguste primaarse ja sekundaarse preventsiiooni seisukohalt, enamik juhendis mainitud uuringud statiinravi kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel on mõõduka või madala tõenduspõhisusega.

Ravijuhendi raames koostati süstemaatiline ülevaade, kus uuriti statiinide mõju üld- ja kardiovaskulaarse suremuse, südameinfarkti ja insuldi vähendamisele ning statiinide kõrvaltoimete

esinemist (müalgia, rabdomüolüüs, tsütolüüs, ravimindutseeritud diabeet). Samuti võrreldi omavahel erinevaid statiinide preparaate ja doose.

Süsteemaatilisse ülevaatesse kaasatud uuringud KNH patsientidel võrdlesid statiine platseeboga, vaatlusperiood oli kuni 5 aastat. Leiti, et KNH patsientidel ei mõjuta statiinid üldsuremust (2 uuringut, madal kvaliteet, n=4978) ning kardiovaskulaarse suremuse vähendamisel on eelis platseebol (2 uuringut, mõõdukas kvaliteet, n=1007). Küll aga vähendavad statiinid KNH patsientidel mitefataalseid müokardiinfarkte (3 uuringut, mõõdukas kvaliteet, n=5842) ja insulte (4 uuringut, mõõdukas kvaliteet, n=5985). Kõrvaltoimete osas ei esine KNH patsientidel statiinraviga enam müalgia (1 uuring, kõrge kvaliteet, n=3267) ega maksaensüümide tõusu (3 uuringut, madal kvaliteet, n=5426), kuid esineb sagedamini rabdomüolüüsi (3 uuringut, mõõdukas kvaliteet, n=5426).

Madala ja kõrge intensiivsusega statiinravi võrdluses leiti, et KNH patsientidel ei sõltu üldsuremuse vähenemine statiini doosist (atorvastatin 10mg vs. 80 mg) (1 uuring, kõrge kvaliteet, n=3107). Kliinilise efekti ja vähemate kõrvaltoimete (tsütolüüsi esinemine) seisukohast on otstarbekas eelistada väiksemat doosi (1 uuring, mõõdukas kvaliteet, n=3107).

Ravijuhendi töögrupp rõhutab, et KNH patsiendid kuuluvad juba oma põhihaiguse tõttu kõrge kardiovaskulaarse riski kategooriasse ja neil ei soovitata eraldi kardiovaskulaarse riski hindamist sperstiaalsete riskiskooride alusel. Viidatakse suurte statiinidooside kasutamisega kaasnevatele suuremale kõrvaltoimete riskile raske neerufunktsiooni langusega patsientidel ja seetõttu soovitatakse alustada ravi mitte suuremas doosis kui 20 mg atorvastatiini päevas. Kui eGFR on üle 30ml/min/1.73m², võib atorvastatiini annust ravimi hea talumise korral tõsta kuni 80 mg-ni, et saavutada maksimaalne soovitud raviefekt. Halvema neerufunktsiooni korral tuleks doosi tõstmisesse suhtuda ettevaatusega.

Lisaks viidatakse ravijuhendis ka KNH patsientidel läbi viidud kulutõhususe analüüsile (Erickson 2013)⁸⁶, kus leiti, et kardiovaskulaarhaiguste ennetamises on statiinravi võrreldes platseeboga kulutõhusam 65-aastastel meestel (ICER: £11,730 per QALY gained), kuid ei olnud kulutõhus 65-aastastel naistel (ICER: £21,760 per QALY gained). Üldiselt olid statiinid kulutõhusamad vanemaealistel, varasema KNH staadiumiga haigetel ning suurema kardiovaskulaarse riskiga patsientidel.

Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease

lk.102 – 103

Uuringute kokkuvõtte **statiinide** annustamise kohta on toodud ravijuhendi *tabelis 32*:

- No increase in toxicity for simvastatin dosed at 20 mg per day or simvastatin 20 mg /ezetimibe 10 mg combinations per day in people with GFR <30 ml/min/1.73 m² or on dialysis⁴⁴⁹
- Other trials of statins in people with GFR <15 ml/min/1.73 m² or on dialysis also showed no excess toxicity.

Täpsemalt on statiinide doseerimist käsitletud KDIGO 2013a. välja antud lipiidide ravijuhendis.

KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease

Kidney International Supplements (2013) 3: 250 - 305

lk. 263; 271 – 276

2.1.1: In adults aged ≥50 years with eGFR<60 ml/min/1.73 m² but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation (GFR categories G3a-G5), we recommend treatment with a statin or statin/ezetimibe combination. (1A)

2.1.2: In adults aged ≥ 50 years with CKD and $\text{eGFR} \geq 60$ ml/min/1.73m² (GFR categories G1-G2) we recommend treatment with a statin. (1B)

2.2: In adults aged 18–49 years with CKD but not treated with chronic dialysis or kidney transplantation, we suggest statin treatment in people with one or more of the following (2A):

- known coronary disease (myocardial infarction or coronary revascularization)
- diabetes mellitus
- prior ischemic stroke
- estimated 10-year incidence of coronary death or non-fatal myocardial infarction $>10\%$.

2.3.1: In adults with dialysis-dependent CKD, we suggest that statins or statin/ezetimibe combination not be initiated. (2A)

2.3.2: In patients already receiving statins or statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation, we suggest that these agents be continued. (2C)

Antud ravijuhendis on toodud soovitused KNH patsientide lipiidide taseme kontrollimiseks ja raviks. Soovitused põhinevad kvaliteetsetel randomiseeritud kontrollitud uuringutel ning suuremahulistel kohortuuringutel. Ravijuhendis on ka käsitletud statiinravi doseerimist KNH patsientidel.

Statiinravi määramisel arvestatakse kardiovaskulaarset riski ja üldiselt peetakse kindlaks ravi näidustuseks kardiovaskulaarse surma või müokardi infarkti riski üle 20 juhu 1000 patsiendi-aasta kohta (vastab varasemalt müokardi infarkti läbipõdenu riskile).

Statiinid on ainsa kolesterooli taset langetava ravimrühmana näidanud veenvalt kardiovaskulaarsete sündmuste esinemise vähenemist KNH patsientidel, kuid puudub konsensus, missugusest kardiovaskulaarse riski tasemest on statiinravi määramine neil haigetel õigustatud. Lisaks tuleb silmas pidada, et KNH patsientidel ei oma LDL-kolesterooli taseme määramine kardiovaskulaarse riski hindamisel sama suurt rolli kui tavapopulatsioonis – statiinravi alustamise KNH patsiendil peaks määrama mitte LDL-kolesterooli tase vaid absoluutne koronaarsündmuste risk ja tõendus, et antud ravi toob kasu.

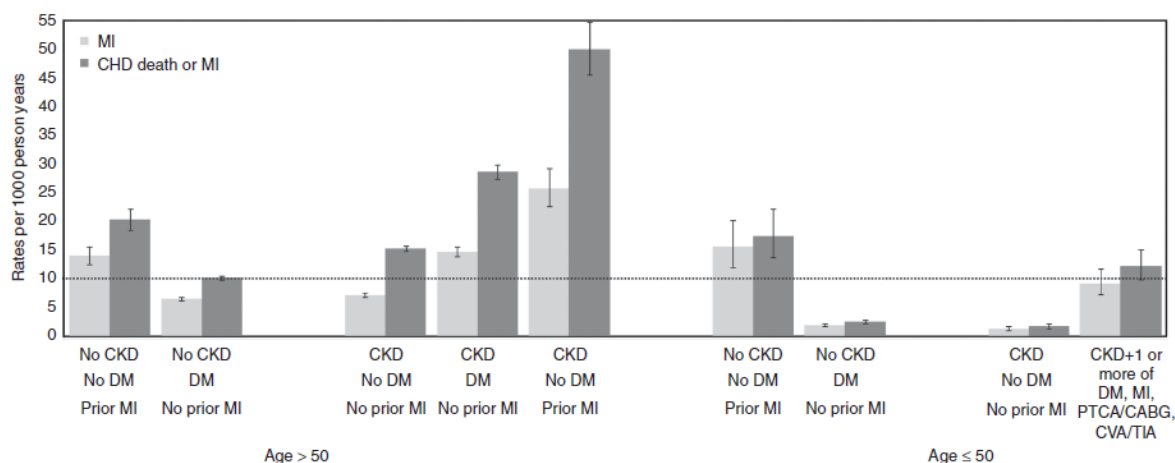


Figure 2 | Future 10-year coronary risk based on various patient characteristics. Data are unadjusted rates from 1,268,029 participants in the Alberta Kidney Disease cohort. CKD refers to $\text{eGFR} 15\text{--}59.9$ ml/min/1.73 m² or with proteinuria. CABG, coronary artery bypass grafting; CHD, coronary heart disease; CKD, chronic kidney disease; CVA, cerebrovascular accident; DM, diabetes mellitus; MI, myocardial infarction; PTCA, percutaneous transluminal coronary angioplasty; TIA, transient ischemic attack.

- Uuringud näitavad, et ≥ 50 -aastaste KNH patsientide ($\text{eGFR} < 60$ ml/min/1.73 m²) kardiovaskulaarne risk on võrreldes mitte-neeruhaigetega oluliselt tõusnud: koronaarsündmuste määr ületab neil 10 juhtu 1000 patsiendi-aasta kohta isegi siis, kui varasemas anamneesis puudub müokardi infarkt või diabeet. Sellest tulenevalt ei ole töögrupi hinnangul vajalik neil haigetel täpsustada LDL-kolesterooli väärtust kardiovaskulaarse riski määramiseks.

- Alla 50-aastaste KNH patsientide hulgas, kellel on kaasvalt diabeet või varasem vaskulaarne sündmus (MI, PTKA või AKŠ, ajuinsult või TIA) ületab koronaarsündmuste määr samuti 10 juhtu 1000 patsiendiaasta kohta: 12.2 (95% CI 9.9–15.0). Kui aga eelmainitud kaasuvad haigused puuduvad, on selle vanuserühma KNH patsientide risk oluliselt väiksem. Täpsemaks riski

hindamiseks soovitatakse seetõttu alla 50-aastastel kroonilistel neeruhaigetel määrata ka LDL-kolesterooli väärtust.

- Statiinravi efektiivsust on hinnatud SHARP uuringus (RCT, 9270 KNH patsienti, jälgimisaeg 5 aastat), kus ravigrupis (simvastatiin10mg + esetimiib 10mg) vähenes kardiovaskulaarsete sündmuste (kardiaalne äkksurm, MI, ajuinfarkt, revaskulariseerimine) risk 17% (HR 0.83; 95% CI 0.74–0.94). Samas ei vähendanud ravi neeruhaiguse progresseerumist.¹⁴

- Üldiselt näitavad mitmed randomiseeritud uuringute *post hoc* analüüsid, et statiinid vähendavad kardiovaskulaarsete sündmuste suhtelist riski nii KNH-ga kui ilma KNH-ta haigetel sarnasel määral, kuid KNH patsientidel on tulenevalt riski baastaseme kõrgest väärtusest statiinravist saadav absoluutne kasu suurem.³⁴

Töögrupp soovib statiinravi olenemata LDL-kolesterooli väärtusest kõigile KNH patsientidele alates 50. eluaastast. Noorematel KNH patsientidel tuleb statiinravi alustamisel arvestada kaasnevad haigusi ja riskifaktorid (s.h. LDL-kolesterooli tase). Kui kardiovaskulaarhaigusest tingitud surma või mittefataalse müokardi infarkti risk on alla 10-ne 1000 patsiendi-aasta kohta, ei ole statiinravi alustamine vajalik.

Ravijuhendi töögrupp ei soovita KNH patsientidel lipiidide ravi juhtida teatud LDL-kolesterooli eesmärkväärtusi silmas pidades, kuna kliinilised uuringud ei ole tõestanud sellise tegevuse kasu nendel patsientidel. Lisaks ei ole tõestatud statiinide suurte annuste ohutust KNH patsientidel. Töögrupp soovib “*fire-and-forget*” strateegiat, mitte regulaarset lipiidide taseme jälgimist ja ravi korrigeerimist pärast ravi alustamist.

Statiini doosi määramisel tuleks arvestada, et suurema ravimdoosiga kaasneb küll parem raviefekt, kuid esineb ka enam kõrvaltoimeid. Näiteks selgus TNT uuringus, et KNH patsientide rühmas vähendas atorvastatiin 80mg päevas kardiovaskulaarseid sündmusi enam kui 10mg päevas (3107 uuritavat, HR 0.68; 95% CI 0.55–0.84).³² Samas esines tõsisemaid kõrvaltoimeid ja ravikatkestusi rohkem just kõrgemat ravidoosi saavatel uuritavatel, suurim kõrvaltoimete risk esines KNH patsientidel.

Ravijuhendi töögrupp soovib statiinravi määramisel KNH patsientidele arvestada suurema kõrvaltoimete riskiga ja korrigeerida ravimi doosi, kui eGFR on <60 ml/min/1.73m² vastavalt antud populatsioonis läbi viidud randomiseeritud uuringutes efektiivseks ja ohutuks osutunud ravimannustele (tabel 4).

Table 4 | Recommended doses (mg/d) of statins in adults with CKD

Statin	eGFR G3a-G5, including patients on dialysis or with a kidney transplant	
	eGFR G1-G2	
Lovastatin	GP	nd
Fluvastatin	GP	80 ¹
Atorvastatin	GP	20 ²
Rosuvastatin	GP	10 ³
Simvastatin/Ezetimibe	GP	20/10 ⁴
Pravastatin	GP	40
Simvastatin	GP	40
Pitavastatin	GP	2

All statins may not be available in all countries. Lower doses than those used in major trials of statins in CKD populations may be appropriate in Asian countries. Note that rosuvastatin 40 mg daily is not recommended for use in CKD 1-2 non-transplant patients, as it may increase the risk of adverse renal events. Cyclosporin inhibits the metabolism of certain statins resulting in higher blood levels. Data based on ¹ALERT, ²4D, ³AURORA, ⁴SHARP. Abbreviations: eGFR, estimated glomerular filtration rate; GP, general population; nd, not done or not studied.

Kui patsient on juba eelnevalt statiinravil ja ravi taluvus on hea, ei ole doosi redutseerimine tingimata vajalik (välja arvatud kiire neerufunktsiooni languse korral). Kui eGFR on ≥60 ml/min/1.73m², ei ole doosi vajalik korrigeerida.

Samuti on ravijuhendis eraldi käsitletud dialüüsravi saavad patsiendid. Toetudes 4D, AURORA ja SHARP uuringute tulemustele, ei soovita töögrupp dialüüsravil oleval patsiendil statiinravi alustada, kuid kui patsient on juba enne neeruasendusravi alustamist statiinravil, tuleks sellega jätkata.

Malaysia: Management of Chronic Kidney Disease (2011)

Ravijuhend käsitleb statiinravi kardiovaskulaarse preventsiooni ja kroonilise neeruhaiguse progressiooni aeglustamise (s.h. proteinuuria vähendamise) seisukohalt kroonilise neeruhaigusega patsientidel. Statiinide annustamist sõltuvalt neerufunktsioonist on ravijuhendi tekstis käsitletud põgusalt, küll aga on juhendi lisas välja toodud statiinide annustamissoovitused sõltuvalt eGFR-i väärtustest. Kaasatud uuringute tõendus põhise kvaliteet on hea või väga hea põhinedes enamjaolt randomiseeritud kontrollitud uuringutel ja metaanalüüsidel.

lk 21-23

• Statin should be offered to patients with chronic kidney disease for primary and secondary prevention of cardiovascular events. (Grade A)

Ravijuhises soovitatakse lipiidide taset langetavat ravi eeskätt kardiovaskulaarsete sündmuste preventsiooni eesmärgil. Kvaliteetsed uuringud on näidanud statiinravi head efekti KNH patsientidel nii primaarses kui sekundaarses kardiovaskulaarsete sündmuste preventsioonis - **statiinravi vähendas oluliselt üldsuremust, kardiovaskulaarset suremust ja mittefataalseid kardiovaskulaarseid sündmusi.**^{120-122,124-127 level I; 123, level II-1}

Proteinuuria vähendamise ja haiguse progressiooni aeglustamise seisukohalt on tulemused vasturääkivad:

- Olulist proteinuuria vähenemist statiinraviga on näidatud kolmes metaanalüüsis^{121 - 122, level I; 132, level I}, samas kahes uuringus ei leitud olulist proteinuuria vähenemist^{123, level II-1; 130, level I}
- Neljas uuringus leiti, et statiinravi ei aeglustanud oluliselt eGFR-i langust ja terminaalset neerupuudulikkuse kujunemist KNH patsientidel.^{120-122, level I; 130, level I} Samas on teostatud heal tasemel uuringuid, mis näitavad, et võrreldes platseeboga on statiinravi saavate KNH patsientide GFR-i langus oluliselt aeglasem.^{123, level I; 128-129, level I}

Platseeboga võrreldes ei seostata KNH patsientidel statiinravi sagedasemate kõrvaltoimete või ravikatkestamistega.^(121, level I; 124-125, level I; 127-129, level I)

- Ühes uuringus leiti, et atorvastatiini taluvus oli nii 10 kui ka 80 mg dooside juures KNH patsientidel ühtmoodi hea.^(126, level I)

Erinevate statiinide dooside korrigeerimiseks on ravijuhendis esitatud alljärgnev tabel:

Medication	Usual Dose	Dose Adjustment in Renal Failure			Note	US FDA Pregnancy Category
		Mild (GFR 60-90 ml/min)	Moderate (GFR 30-59 ml/min)	Severe (GFR <30 ml/min)		
HMG-CoA reductase inhibitors						
Statin should be started at low dose and titrated upwards in order to minimise the adverse effects (such as myopathy).						
Atorvastatin	10 – 80 mg od	No dosage adjustment necessary				X
Fluvastatin	20 – 80 mg od	No dosage adjustment necessary		50%		X
Lovastatin	20 – 80 mg od	No dosage adjustment necessary	50%	50%		X
Pravastatin	10 – 40 mg od	No dosage adjustment necessary				X
Rosuvastatin	5 – 40 mg od	No dosage adjustment necessary		Avoid		X
Simvastatin	20 – 80 mg od	No dosage adjustment necessary		50%		X

1. Aronoff GR, Berns JS, Brier ME et al. Drug Prescribing in Renal Failure: Dosing Guidelines for Adults (Fourth Edition). Philadelphia: American College of Physicians; 1999
2. Australian Drug Evaluation Committee. Prescribing medicines in pregnancy - An Australian categorisation of risk of drug use in pregnancy, 4th Edition. Canberra: TGA; 1999
3. Cervelli MJ (Ed.). The Renal Drug Reference Guide (First Edition). Adelaide: Kidney Health Australia; 2007
4. National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (NKF KDOQI) Guidelines and Commentaries (internet communication, 1 November 2010 at http://www.kidney.org/professionals/kdoqi/guidelines_commentaries.cfm#guideline)
5. Leong WF, Evangelista LF, Romano MB et al (Ed). MIMS.com. 123rd Edition 2010. Hong Kong; CMPMedica: 2010
6. Product package insert

Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline. Scottish Intercollegiate Guidelines Network, 2008

lk.15; lk.20 – 21

Ravijuhendis soovitatakse KNH patsientidel ravimite dooside korrigeerimist vastavalt neerufunktsioonile. Potentsiaalselt nefrotoksiliste ravimite manustamist tuleks võimalusel vältida. (3;4)

Statiinravi käsitletakse peamiselt seoses kardiovaskulaarse riski ja KNH progresseerumisega, spetsiifilisi annustamissoovitusi ei anta.

- **Statin therapy should be considered in all patients with stage 1-3 chronic kidney disease, with a predicted 10-year cardiovascular risk $\geq 20\%$. (B)**

Kardiovaskulaarne risk on KNH patsientidel suurem kui tavapopulatsioonis ja oleneb KNH staadiumist: enamikul 3. staadiumi KNH patsientidest tuleks 10- aasta kardiovaskulaarset riski hinnata enam kui 20%-le, 1. ja 2. staadiumi KNH patsiendid ületavad selle piiri, kui esineb lisaks teisi kardiovaskulaarseid riskifaktoreid (4).¹⁹ Väga hea tõendusega uuringud kinnitavad, et statiinravi vähendab KNH patsientidel kardiovaskulaarseid sündmusi ja kasu on suurem kerge ning mõõduka KNH korral (1++; 1+).^{167,170,171,174,176}

Ravijuhendis tuuakse välja, et statiinidel võib olla renoprotektiivne toime, mis ei sõltu ravimi lipiide langetavast toimest (4).¹⁶³ Kahes metaanalüüsis on uuritud statiinide proteinuuriat vähendavat toimet – ühes neist ei näidanud statiinravi statistiliselt olulist proteinuuria vähenemist¹⁶⁸, kuid teises leiti oluline mikroalbuminuuria ja proteinuuria vähenemine (vastavalt 48% ja 47%)¹⁶⁹ (1++). Kahes uuringus on näidatud statiinide mõju GFR-i languse pidurdamisel, kuid efekt on võrdlemisi tagasihoidlik – 0,22 ml/min/1,72 m² aastas (1+;1++).^{167,168}

KHA-CARI Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management (2013) - Medical therapies to reduce chronic kidney disease progression and cardiovascular risk: lipid lowering therapy

lk.1 - 14

- a. We recommend that patients with early chronic kidney disease (stage 1-3) should be treated with statin therapy (with or without ezetimibe) to reduce the risk of atherosclerotic events (1A).**

Ravijuhendi töögrupp annab tugeva soovitus KNH varastes staadiumites ateroskleroosist tingitud kardiovaskulaarse riski vähendamiseks ordineerida statiinravi. Soovitus põhineb mitmetel randomiseeritud kontrollitud uuringutel (s.h. SHARP uuring³⁷) ja järgmistel metaanalüüsidel:

- Navaneethan et al. 2009 – 26 randomiseeritud kontrollitud uuringut, 25017 patsienti, ei kaasatud dialüüsihaigeid³³
- Stippoli et al. 2008 – 44 randomiseeritud kontrollitud uuringut, 23665 patsienti, kaasatud ka neeruasendusravil olevad patsiendid³¹
- Fried et al. 2001 – 12 uuringut, s.h. 9 RCT-d, 384 patsienti³⁵
- Sandhu et al. 2006 – 27 uuringut, 39704 patsienti³⁶

Üldiselt võib eelmainitud uuringutest järeldada, et KNH patsientidel on statiinravi hästi talutav, vähendab oluliselt kolesterooli taset^{33, 35,36,37} ja proteinuuriat.^{33, 35,36} Statiinid vähendavad KNH patsientidel oluliselt üld- ja kardiovaskulaarset suremust^{33, 37}, väiksem on efekt KNH hilisemates

[Type text]

staadiumites ja neeruasendusravil olevatel haigetel.³¹ Neerufunktsiooni parandamise ja KNH progresseerumise pidurdamise seisukohalt on tulemused vastuolulised – leidub uuringuid, mis kinnitavad neerufunktsiooni languse pidurdumist statiinravi foonil^{35,36}, kuid on ka uuringuid, mis selle väite ümber lükkavad^{33,37}.

Soovitusi statiinide annuse kohandamiseks vastavalt neerufunktsioonile ei ole ravijuhendis eraldi välja toodud.

Süstemaatilised ülevaated

STATIINID

Statiinide doseerimise kohta vastavalt neerufunktsioonile viimase viie aasta jooksul avaldatud süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse ega randomiseeritud kontrollitud uuringuid ei leitud.

Statiinravi mõju ja kõrvaltoimete kohta kroonilise neeruhaigusega patsientidel leiti 11 süstemaatilist ülevaadet või metaanalüüsi – uuringute kvaliteet on kõrge, kõik kokkuvõtted põhinevad randomiseeritud kontrollitud uuringutel. Lisaks leiti üks kulutõhususe analüüs statiinravi kasutamise kohta KNH patsientidel.

Leitud uuringud kinnitavad statiinide head efekti kardiovaskulaarhaiguste preventsioonis kroonilistel neeruhaigetel: statiinravi vähendab KNH patsientide üld- ja kardiovaskulaarset suremust^{3,4,7,9,10}, tõsiseid kardiovaskulaarseid sündmusi^{3,7,9,10} ja müokardi infarktide arvu^{3,4,9}. Samas toovad mitmed uuringud välja, et tõenäoliselt on efekt seotud KNH staadiumiga: neeruasendusravi vajavatel haigetel ei ole statiinid näidanud samaväärselt head kardioprotektiivset toimet^{5,10}. Insultide ennetamises leitud uuringute seisukohad lahknevad – kolmes uuringus tuuakse välja insultide vähenemine statiinraviga^{1,4,7}, kaks uuringut ei näe platseeboga võrreldes olulist erinevust^{3,9}.

Soodsat mõju neerufunktsioonile kirjeldab 4 uuringut^{2,6,11,12}, hiljutine Cochrane'i süstemaatiline ülevaade oma tulemuste alusel seda kinnitada ei saa³. Võimalik on statiinravi positiivne toime proteiinuuria vähenemisele KNH patsientidel – olulist valgusisalduse vähenemist uriinis on kirjeldatud kahes uuringus^{2,6}.

Leitud artiklitest selgus, et statiinravi on ka võrdlemisi hästi talutav – võrreldes platseeboga ei ole täheldatud KNH patsientidel raskete kõrvaltoimete nagu lihas- või maksakahjustuse sagedasemat esinemist.^{1,4,5,9,10}

Leitud kulutõhususe analüüsis tuuakse välja, et statiinravi on kulutõhus eelkõige kõrgema kardiovaskulaarse riskiga ja vanematel neeruhaigetel.

Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs eesmärgiga hinnata intensiivse statiinravi mõjusust ja ohutust KNH patsientidel.

- 6 RCT, 10 993 KNH patsienti (enamikul eGFR 30–59 mL/min/1.73 m²), jälgimisperiood 1,9 – 5 aastat
- intensiivne raviskeem (atorvastatiin 80mg, rosuvastatiin 20 või 40mg) vs. platseebo/mõõdukad ravidoosid (atorvastatiin 10mg, simvastatiin 20 või 40 mg)

Tulemused:

- A significant **decrease in stroke** was observed in the high-intensity statin therapy group (**RR 0.69, 95% CI 0.56 to 0.85**).
- The roles of high-intensity statin in decreasing **all-cause mortality** (RR 0.85, 95% CI 0.67 to 1.09), **myocardial infarction** (RR 0.69, 95% CI 0.40 to 1.18) and **heart failure** (RR 0.73, 95% CI 0.48 to 1.13) remain unclear with low evidence.
- High-intensity statin also had **obvious effects on lowering the LDL-C** level but no clear effects on **renal protection**.
- Pooled results showed **no significant difference between the intervention and control groups in adverse event occurrences**, but data is insufficient to put off the doubts that high-intensity statin might increase adverse events.

Leiti, et intensiivne statiinravi võib efektiivselt vähendada insultide esinemist KNH patsientidel, kuid selle ravi mõju üldsuresuse, müokardi infarktide ja südamepuudulikkuse vähendamisele ning ka ravi nefroprotektiivne toime jäid ebaselgeks. Samuti ei selgu antud uuringust üheselt, kui ohutu on suures doosis statiinide kasutamine selles populatsioonis.

1. High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.

Yan YL, Qiu B, Wang J, Deng SB, Wu L, Jing XD, Du JL, Liu YJ, She Q.

BMJ Open. 2015 May 15;5(5):e006886.

Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs hindamaks statiinide mõju eGFR-le ja proteinuuriale. - 41 RCT, 88523 uuritavat, uuritavate eGFR ja proteinuuria tase eri uuringutes erinev, jälgimisperiood 3 – 73,2 kuud. Dialüüsravi saavaid patsiente uuringusse ei kaasatud. <u>Tulemused:</u> - Compared with statins, placebo group had significantly decreased estimated glomerular filtration rate (eGFR): the standardized mean difference (SMD) of eGFR in change from baseline was 0.15 (95% CI 0.07 to 0.23, p = 0.0004) in patients with eGFR >60 ml/min and 0.09 (95% CI 0.01 to 0.17, p = 0.02) in patients with eGFR 30 to 60 ml/min. - Compared with placebo, statin group had significantly greater reduction of proteinuria: the SMD of proteinuria in change from baseline was -1.12 (95% CI -1.95 to -0.30, p = 0.008) in patients with urinary protein excretion 30 to 300 mg/day and -0.77 (95% CI -1.35 to -0.18, p = 0.01) in patients with urinary protein excretion > 300 mg/day. - eGFR was significantly greater with high-intensity statins than with moderate-intensity statins (SMD 0.12, 95% CI 0.08 to 0.16, p = 0.00001). - Placebo group had significantly decreased eGFR for 1 to 3 years (SMD 0.05, 95% CI 0.02 to 0.08, p = 0.003) and >3 years (SMD 0.14, 95% CI 0.04 to 0.25, p = 0.007) of statin therapy. Statiinid omavad mõõdukat toimet neerufunktsiooni languse pidurdamisele ja proteinuuria vähenemisele. Efekt on parem KNH 1 – 3 staadiumi patsientidel. Statiinide positiivne efekt võib sõltuda ravimi doosist ja ravi kestusest.	2. Meta-analysis of the effect of statins on renal function. Geng Q, Ren J, Song J, Li S, Chen H. Am J Cardiol. 2014 Aug 15;114(4):562-70.
Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs, mille eesmärgiks oli hinnata statiinide kasu (üld- ja kardiovaskulaarse suremuse, kardiovaskulaarsete sündmuste, MI ja insuldi vähenemine ning KNH progresseerumise aeglustamine) ja kahju (lihase- ja maksakahjustus, kõrvaltoimetest tingitud ravikatkestus, kasvaja) võrreldes platseebo/mitteravimise/standardravi/teise statiiniga KNH-ga neeruasendusravi mitte saavatel patsientidel. - 50 RCT (45285 uuritavat), millest 38 (37274 uuritavat) kaasati metaanalüüsi; kaasatud uuringutel võrdlemisi suur valikunihke risk <u>Tulemused:</u> - Compared with placebo, statin therapy consistently prevented major cardiovascular events (13 studies, 36033 participants; RR 0.72, 95% CI 0.66 to 0.79), all-cause mortality (10 studies, 28276 participants; RR 0.79, 95% CI 0.69 to 0.91), cardiovascular death (7 studies, 19059 participants; RR 0.77, 95% CI 0.69 to 0.87) and MI (8 studies, 9018 participants; RR 0.55, 95% CI 0.42 to 0.72). - Statins had uncertain effects on stroke (5 studies, 8658 participants; RR 0.62, 95% CI 0.35 to 1.12). - Potential harms from statin therapy were limited by lack of systematic reporting and were uncertain in analyses that had few events: elevated creatine kinase (7 studies, 4514 participants; RR 0.84, 95% CI 0.20 to 3.48), liver function abnormalities (7 studies, RR 0.76, 95% CI 0.39 to 1.50), withdrawal due to adverse events (13 studies, 4219 participants; RR 1.16, 95% CI 0.84 to 1.60), and cancer (2 studies, 5581 participants; RR 1.03, 95% CI 0.82 to 130). - Statins had uncertain effects on progression of CKD. Data for relative effects of intensive cholesterol lowering in people with early stages of kidney disease were sparse.	3. HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis. Palmer SC, Navaneethan SD, Craig JC, Johnson DW, Perkovic V, Hegbrant J, Strippoli GF. Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 31;5:CD007784

Statiinravi kardiovaskulaarhaiguste primaarse preventsiooni eesmärgil vähendab kroonilistel neeruhaigetel surma, suurte kardiovaskulaarsete sündmuste ja müokardi infarkti riski. Mõõduka kuni kõrge kvaliteediga uuringute alusel vähendasid statiinid selles populatsioonis surma ja oluliste kardiovaskulaarsündmuste riski 20 – 25%. Samuti vähendasid statiinid varasema südamehaiguse anamneesita KNH patsientidel südameinfarkti riski ligi poole võrra. Võttes ka arvesse baastaseme riski, ennetab tuhande KNH patsiendi ravi ühe aasta jooksul 6 suurt kardiovaskulaarset sündmust ja 5 surma; 5-aastase raviga suureneb ärahoitavate kardiovaskulaarsete sündmuste ja surmade arv 5 korda. Statiinide mõju ajuinsuldi ennetamisele ja neerufunktsioonile KNH patsientidel ei ole üheselt selge, autorid ei soovita kasutada statiine KNH progresseerumise pidurdamise eesmärgil. Tulemused statiinravi kõrvaltoimete kohta KNH patsientidel on järeltuste tegemiseks ebapiisavad.	
Süstemaatiline ülevaade ja metaanalüüs hindamaks statiinravi efekti kerge ja mõõduka KNH-ga patsientide kardiovaskulaarsetele tulemusnäitajatele. - 12 RCT, 42426 uuritavat (ei kaasatud dialüüsipatsiente), minimaalne jälgimisperiood 8 nädalat <u>Tulemused:</u> - Statin therapy resulted in a 24% reduction in the risk of cardiovascular disease (RR = 0.76, 95% confidence interval [CI], 0.72–0.80), a 21% reduction in the risk of total mortality (RR = 0.79, 95% CI, 0.72–0.86), a 34% reduction in the risk of myocardial infarction (RR = 0.66, 95% CI, 0.52–0.83), a 30% reduction in the risk of stroke (RR = 0.70, 95% CI, 0.57–0.85), and a 17% reduction in the risk of cardiovascular mortality (RR = 0.83, 95% CI, 0.73–0.93). - No statistically significant drug-related adverse events were noted. - Subgroup analysis indicated that some important factors such as baseline creatinine level ≥ 1.5 mg/dL, baseline glomerular filtration rate (GFR), and cardiovascular disease history could affect cardiovascular outcomes. Kerge ja mõõduka KNH-ga patsientidel on statiinravi seotud kardiovaskulaarhaigustesse haigestumise, üldsuremuse, ajuinsultide ja müokardi infarktide ennetamise ja ähendamisega. Kardiovaskulaarseid tulemusnäitajaid mõjutab lisaks neerufunktsioon (GFR-i ja kreatiniini baasväärtus) ning kardiovaskulaarhaiguste anamnees – efekt üldsuremusele ja kardiovaskulaarhaiguste ennetamisele võib olla väiksem.	4. Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials. Zhang X, Xiang C, Zhou YH, Jiang A, Qin YY, He J. BMC Cardiovasc Disord. 2014 Feb 17;14:19
Süstemaatiline kirjanduse ülevaade hindamaks lõppstaadiumi neeruhaigusega (ESRD) patsientidel statiinravi mõju ja kõrvaltoimeid. - 3 RCT, kõigisse oli kaasatud neeruasendusravil olevaid patsiente: • 4D – 1255 uuritavat, jälgimisperiood 4 aastat • AURORA – 2773 uuritavat, jälgimisperiood 3,8 aastat • SHARP – 9270 uuritavat (3023 terminaalset neerupuudulikkusega), jälgimisperiood 4,9 aastat <u>Tulemused:</u> - The 4D and AURORA trials failed to show a benefit with statin therapy, and the SHARP trial, although positive, also included patients with earlier stages of chronic kidney disease. - Despite the lack of efficacy, statin therapy was well tolerated. - The cause of cardiovascular death in this patient population may not be a result of atherosclerotic events and possibly dependent on the type of renal replacement	5. Safety and efficacy of statins in patients with end-stage renal disease. Nemerovski CW, Lekura J, Cefaretti M, Mehta PT, Moore CL. Ann Pharmacother. 2013 Oct;47(10):1321-9.

therapy. For patients on hemodialysis, lipid profiles may not be amenable to statin therapy. Statin therapy has failed to significantly alter the course of CVD events in patients with ESRD. Evidence supports avoiding the routine use of statins in this patient population and instead reserving them for patients with elevated cholesterol levels or those with recent CVD events.	
Metaanalüüs selgitamaks, kas statiinid mõjutavad KNH patsientide neerufunktsiooni ja kas see mõju sõltub statiinravi kestusest. - 20 RCT, 6452 uuritavat (s.h. dialüüsipatsiendid), minimaalne statiinravi kestus 3 kuud. Uuringusse ei kaasatud siirdatud neeruga patsiente. <u>Tulemused:</u> - Statin therapy significantly influenced high sensitivity C-reactive protein levels in patients on or off dialysis (-0.28 mg/dl, 95%CI: -0.93 to -0.37; p<0.05 and -0.46 mg/dl, 95%CI: -0.87 to -0.05; p=0.03, respectively), urinary protein (-0.77 g/24 h, 95%CI: -1.24 to -0.29, p<0.02; this effect persisted for treatment ≤12 months), and serum creatinine but only for long-term therapy (3 years) (-0.65 mg/dl, 95%CI: -1.00 to -0.30; p=0.0003). - The summary for standardized effect size of mean differences of glomerular filtration rate was 0.29 ml/min/1.73 m² (95%CI: 0.01 to 0.58; p=0.04), and depended on treatment duration - a significant increase was observed for between 1 and 3 years of statin therapy (0.50 ml/min/1.73 m², 95%CI: 0.40 to 0.60; p<0.0001), with no significant increase for both ≤1 and >3 years of the therapy. Statiinid omavad mitmeid nefroprotektiivseid toimeid, vähendades hsCRP taset, proteinuuriat ja pikaajalist ravi (üle 3 aasta) korral ka seerumi kreatiniini taset. Samuti omavad statiinid tagasihoidlikku mõju neerufunktsiooni säilitamisel. Leitud seosed on enam väljendunud veel dialüüsravi mittevajavatel haigetel ja võivad sõltuda ravi kestusest (vajaks tõpsustavaud uuringuid). Dialüüsipatsientidel järeluste tegemiseks on antud uuringu tulemused ebapiisavad.	6. A meta-analysis of the role of statins on renal outcomes in patients with chronic kidney disease. Is the duration of therapy important? Nikolic D, Banach M, Nikfar S, Salari P, Mikhailidis DP, Toth PP, Abdollahi M, Ray KK, Pencina MJ, Malyszko J, Rysz J, Rizzo M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Int J Cardiol. 2013 Oct 15;168(6):5437-47.
Metaanalüüs hindamaks KNH patsientidel statiinravi mõju kardiovaskulaarsetele sündmustele ja suremusele. - 11 RCT, 21295 uuritavat, neist 6857 dialüüsihaiget <u>Tulemused:</u> - The use of statins in subjects with <u>non-dialysis-dependent CKD</u> resulted in a marked reduction in death from all causes (relative risk [RR]: 0.66; 95% confidence interval [CI]: 0.55-0.79; p<0.0001), cardiac causes (RR: 0.69; 95%CI: 0.55-0.68; p=0.0012), cardiovascular events (RR: 0.55; 95%CI: 0.4-0.75; p=0.0001) and stroke (RR: 0.66; 95%CI: 0.5-0.88; p=0.0022). - The use of statins in <u>dialysis-dependent CKD patients</u> resulted in a non-significant effect on death from all causes (RR: 0.99; 95%CI: 0.88-1.11; p=0.85) and stroke (RR: 1.31; 95%CI: 0.9-1.89; p>0.05), but had the effect of reducing death from cardiac causes (RR: 0.79; 95%CI: 0.64-0.98; p<0.05) and cardiovascular events (RR: 0.81; 95%CI: 0.7-0.94; p<0.05). Statiinide kasutamine kardiovaskulaarhaiguste preventatsiooniks on eelkõige näidustatud veel mitte dialüüsravi saavatele KNH patsientidele. Eeldatavasse kardiovaskulaarsete sündmuste ärahoidmisesse peaks suhtuma ettevaatlikkusega, kui statiinravi alustada patsiendil, kes on juba eelnevalt	7. Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy--a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants. Baryliski M, Nikfar S, Mikhailidis DP, Toth PP, Salari P,

(hemo)dialüüsil. Samas soovivad artikli autorid jätkata ravi jätkata nendel dialüüsipatsientidel, kes on juba enne dialüüsi alustamist statiinraviga. Statiinravi alustamisega dialüüsiravi haigel on hiljaks jäänud, sest selleks ajaks on üldjuhul juba kujunenud aju-, südame- ja teised vaskulaarsed organkahjustused. Siiski annavad artikli autorid tagasihoidliku soovitusena määrata statiinravi neile dialüüsipatsientidele, kellel esineb koronaarhaigus (RCT-d antud teemal puuduvad).	Ray KK, Pencina MJ, Rizzo M, Rysz J, Abdollahi M, Nicholls SJ, Banach M; Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. Pharmacol Res. 2013 Jun;72:35-44.
Kulutõhususe analüüs: hinnati statiinide kasutamise kulutõhusust KNH patsientide müokardi infarkti ja insuldi primaarses preventioonis. - We developed a decision-analytic model (Markov model) of CKD and cardiovascular disease (CVD) to determine the costeffectiveness of low-cost generic statins for primary CVD prevention in men and women with hypertension and mild-to-moderate CKD. Outcomes included MI and stroke rates, discounted quality-adjusted life years (QALYs) and lifetime costs (2010 USD), and incremental cost-effectiveness ratios. <u>Tulemused:</u> - For 65-year-old men with moderate hypertension and mild-to-moderate CKD, statins reduced the combined rate of MI and stroke, yielded 0.10 QALYs, and increased costs by \$1,800 (\$18,000 per QALY gained). - For patients with lower baseline cardiovascular risks, health and economic benefits were smaller. - For 65-year-old women, statins yielded 0.06 QALYs and increased costs by \$1,900 (\$33,400 per QALY gained). - Statins for primary prevention of CVD in patients with moderate hypertension and mild-to-moderate CKD can increase life expectancy by 0.6 to 1.7 months and prevent MI or stroke for 2% to 5% of patients before developing ESRD - Results were sensitive to rates of rhabdomyolysis and drug costs. - Statins are less cost-effective when obtained at average retail prices, particularly in patients at lower CVD risk.	8. Cost-effectiveness of statins for primary cardiovascular prevention in chronic kidney disease. Erickson KF, Japa S, Owens DK, Chertow GM, Garber AM, Goldhaber-Fiebert JD. J Am Coll Cardiol. 2013 Mar 26;61(12):1250-8.

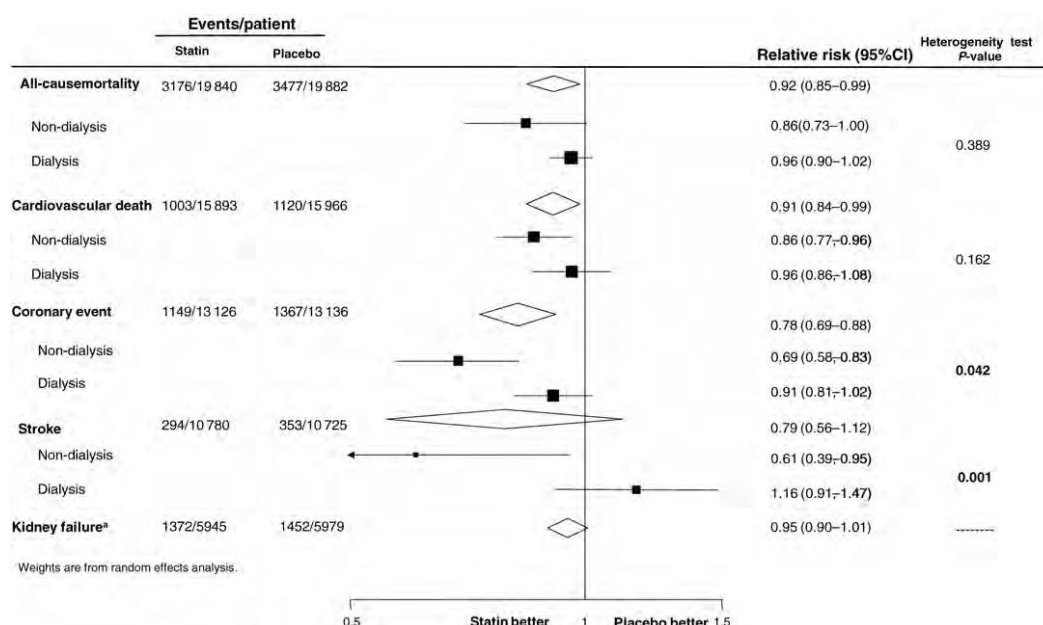
[Type text]

Statin Cost-Effectiveness: Differing Cardiovascular Risk Groups (A) Lower cardiovascular risk (women). (B) Higher cardiovascular risk (men). Moderate hypertension (HTN): SBP: 130 to 140 mm Hg on treatment; mild HTN: SBP: 120 to 130 mm Hg on treatment; No HTN: SBP: 120 to 130 mm Hg without treatment. *Indicates patients for whom statins are currently recommended according to Adult Treatment Panel III guidelines due to 10-year probability of myocardial infarction (on the basis of traditional cardiovascular risk factors) $\geq 20\%$. QALY = quality-adjusted life year; SBP = systolic blood pressure. Although statins reduce absolute CVD risk in patients with CKD, the increased risk of rhabdomyolysis, and competing risks associated with progressive CKD, partly offset these gains. Low-cost generic statins appear costeffective for primary prevention of CVD in patients with mild-to-moderate CKD and hypertension. At average retail prices, it could be argued that statin therapy for patients with CKD should be reserved for subgroups defined by higher cardiovascular risk and greater potential to benefit. Statins are only cost-effective in populations at lower CV risk if they have low risk of rare, but clinically important, side effects.	
Süsteemaatiline ülevaade ja metaanalüüs uurimaks statiinide toimet olulisematele kliinilistele tulemusnäitajatele (fataalne ja mittefataalne MI, fataalne või mittefataalne insult, revaskulariseerimine, südamepuudulikkus, kardiovaskulaarne suremus, üldsuremus, uus pahaloomulise kasvaja juht ja teised ravimiga seotud kõrvaltoimed) KNH patsientidel. - 31 RCT, 48 429 uuritavat, kaasatud ka dialüüsipatsiendid, vaatlusperiood 6 kuud – 4,9 aastat. <u>Tulemused:</u> - Statin therapy produced a 23% RR reduction for major cardiovascular events (RR 0.77, 95% CI 0.70–0.85, $P < 0.001$), an 22% RR reduction for coronary events 22% (RR 0.78, 95% CI 0.69–0.88), and 9% reduction in cardiovascular or all-cause deaths (RR 0.91, 95% CI 0.84–0.99 and 0.92, 95% CI 0.85–0.99 respectively), but had no significantly effect on stroke (RR 0.79, 95% CI 0.56–1.12) or no clear effect on kidney failure events (RR 0.95, 95% CI 0.90–1.01). - Adverse events were not significantly increased by statins, including hepatic (RR 1.13, 95% CI 0.92–1.39) or muscular disorders (RR 1.02, 95% CI 0.95–1.09). - Subgroup analysis demonstrated the relative effects of statin therapy in CKD	9. Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. Hou W, Lv J, Perkovic V, Yang L, Zhao N, Jardine MJ, Cass A, Zhang H, Wang H. Eur Heart J. 2013

[Type text]

were significantly reduced in people with advanced CKD ($P < 0.001$) but that the absolute risk reductions were comparable.

Jun;34(24):1807-17



Summary of the relative risks of all outcomes. ^aKidney failure events defined as a 25% decrease in the estimated GFR, doubling of serum creatinine, or ESRD.

This study has provided strong evidence that statin therapy reduces the risk of major vascular events, as well as cardiovascular and all-cause death in patients with CKD, across a broad range of kidney functions including patients with dialysis. Although the relative vascular protection of statins is significantly modified by kidney function, meaningful reductions in absolute risk would be expected to be achieved in every stage of CKD.

Süsteemiline ülevaade ja metaanalüüs, mille ülesanne oli hinnata statiinravi kasu ja kahju KNH patsientidel ja uurida, kas statiinide toime sõltub KNH staadiumist.

- 80 RCT, 51099 uuritavat

Tulemused:

- **Treatment effects varied with stage of CKD.** In persons not on dialysis, statins **reduced all-cause mortality (relative risk, 0,81, 95% confidence interval, 0,74-0,88) and cardiovascular mortality (RR 0,78, 0,68-0,89) and cardiovascular events (RR 0,76, 0,73-0,80)** in moderate-high quality evidence.

- For persons on dialysis, statins had little or no effect on all-cause (RR 0,96, 0,88-1,04) or cardiovascular (RR 0,94, 0,82-1,07) mortality or cardiovascular events (RR 0,95, 0,87-1,03) in moderate-high quality evidence.

- Effects of statins in kidney transplant recipients were uncertain.

- Statins had little or no effect on **cancer, myalgia, liver function, or withdrawal from treatment**, although adverse events were evaluated systematically in fewer than half of trials.

Statiinid vähendavad suremust ja kardiovaskulaarseid sündmusi varastes KNH staadiumites, omavad vähe või üldse mitte efekti dialüüsipatsientidel ning nende toimed neerusiirikuga patsientidel on ebaselged.

Metaanalüüs võrdlemaks atorvastatiini ja rosuvastatiini mõju glomerulaarfiltratsioonile ja proteinuuria tekkele kõrge kardiovaskulaarse riskiga patsientidel.

- 23 RCT, 29147 uuritavat (üldpopulatsioon), keskmine eGFR-i baastase

10. Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.

Palmer SC, Craig JC, Navaneethan SD, Tonelli M, Pellegrini F, Strippoli GF.

Ann Intern Med. 2012 Aug 21;157(4):263-75

11. Effects of atorvastatin and rosuvastatin on

[Type text]

uuringutes 30-83 ml/min/1,73m², jälgimisaeg 6-261 nädalat; <u>eraldi analüüs 7 uuringu alusel, mis teatud ainult KNH-ga patsientidel</u> (uuritavate arv selgusetu). <u>Tulemused:</u> - In 7 trials enrolling only patients with chronic kidney disease, statin treatment led to significant improvement in GFR compared to placebo without heterogeneity among studies (SMD: 0.213, CI: 0.043 to 0.382, comparison p<0.01, heterogeneity p=0.201). However, GFR was improved by atorvastatin (SMD: 0.246, CI: 0.024 to 0.468, comparison p=0.030, heterogeneity p=0.060), but it was not significantly changed by rosuvastatin treatment (SMD: 0.166, CI: -0.097 to 0.429, comparison p=0.216, heterogeneity p=0.623). Over short term follow-up, atorvastatin and rosuvastatin comparably reduce the decline of renal function in patients at high cardiovascular risk without chronic kidney disease and have comparable rates of new onset proteinuria when commonly used doses are considered. In patients with chronic kidney disease atorvastatin improves GFR whereas rosuvastatin has no significant effect on renal function.	renal function: a meta-analysis. Savarese G, Musella F, Volpe M, Paneni F, Perrone-Filardi P. Int J Cardiol. 2013 Sep 10;167(6):2482-9.
--	---

[Type text]

Metaanalüüs hindamaks atorvastatiini mõju neerufunktsioonile kroonilistel neeruhaigetel.

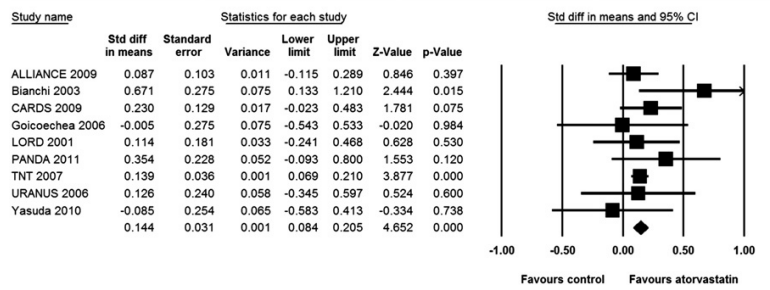
- 9 RCT, 4194 uuritavat (ei kaasatud dialüüsipatsiente), jälgimisperiood 16 nädalat kuni 5 aastat.

Tulemused:

- Võrreldes platseeboga seostati atorvastatiini suurema GFR-i muutusega (SMD, 0.144; 95% CI, 0.084 to 0.205; $p < 0.001$)

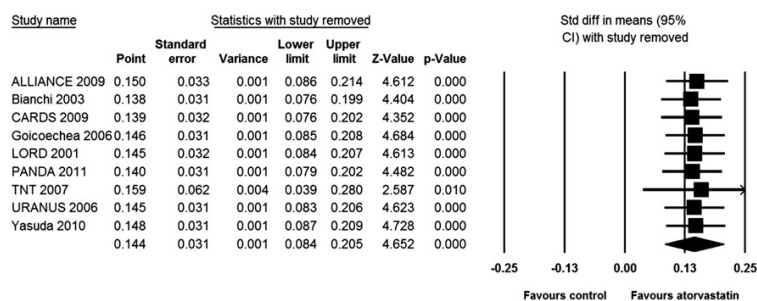
A

Primary meta-analysis



B

One study removed meta-analysis



Primary (A) and one study removed (B) meta-analysis combining changes in glomerular filtration rate from baseline to follow-up among patients with chronic kidney disease randomized to atorvastatin versus control. Legend: CI, confidence interval.

Antud uuringust selgub, et atorvastatiin võib parandada neerufunktsiooni või pidurdada GFR-i langust KNH patsientidel.

12. A meta-analysis of randomized trials for effects of atorvastatin on renal function in chronic kidney disease.

Takagi H, Umemoto T.

Int J Cardiol. 2011 Oct 20;152(2):242-4.

[Type text]

Lisamaterjalina otsiti ravijuhendi tööühma soovil informatsiooni 2016 a. avaldatud Euroopa Kardioloogide Seltsi ravijuhenditest kardiovaskulaarse riski hindamise ja statiinravi eesmärkväärtuste kohta KNH-ga patsientidel:

2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts)

2.4.5 Clinical conditions affecting cardiovascular disease risk

2.4.5.1 Chronic kidney disease

Key message: **CKD is associated with an increased risk of CVD, independent of conventional CVD risk factors.** Hypertension, dyslipidaemia and DM are common among patients with CKD. In addition, inflammatory mediators and promoters of calcification cause vascular injury and may explain why CKD is associated with CVD even after adjustment for conventional risk factors.¹⁴⁶ **A decreasing estimated glomerular filtration rate (eGFR) is an important sign of a gradually increasing risk for CVD-related mortality, starting at 75 mL/min/1.73 m² and gradually increasing to an approximate three-fold risk in patients with values of 15 mL/min/1.73 m². End-stage renal disease is associated with a very high CV risk. Independent of eGFR, increased albumin excretion is also associated with CV mortality risk; the RR is 2.5 in overt proteinuria.**¹⁴⁷ Studies assessing whether the accuracy of CV risk stratification improves with the addition of eGFR levels are emerging,¹⁴⁸ but there is no consensus on which measure of renal function (i.e. which formula, and creatinine- or cystatine-C-based) best predicts CVD.^{149,150} Based on the evidence, the **Task Force decided to classify patients with severe CKD (GFR ,30 mL/min/1.73 m²) as ‘very high risk’ and those with moderate CKD (GFR 30 –59 mL/min/1.73 m²) as ‘high risk’ .**

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H *et al.* 2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias. European Heart Journal. Aug 2016, ehw272.

Table 4 Risk categories

Very high-risk	Subjects with any of the following: - Documented cardiovascular disease (CVD), clinical or unequivocal on imaging. Documented CVD includes previous myocardial infarction (MI), acute coronary syndrome (ACS), coronary revascularisation (percutaneous coronary intervention (PCI), coronary artery bypass graft surgery (CABG)) and other arterial revascularization procedures, stroke and transient ischaemic attack (TIA), and peripheral arterial disease (PAD). Unequivocally documented CVD on imaging is what has been shown to be strongly predisposed to clinical events, such as significant plaque on coronary angiography or carotid ultrasound. - DM with target organ damage such as proteinuria or with a major risk factor such as smoking, hypertension or dyslipidaemia. - Severe CKD (GFR <30 mL/min/1.73 m²). - A calculated SCORE ≥10% for 10-year risk of fatal CVD.
High-risk	Subjects with: - Markedly elevated single risk factors, in particular cholesterol >8 mmol/L (>310 mg/dL) (e.g. in familial hypercholesterolaemia) or BP ≥180/110 mmHg. - Most other people with DM (some young people with type 1 diabetes may be at low or moderate risk). - Moderate CKD (GFR 30–59 mL/min/1.73 m²). - A calculated SCORE ≥5% and <10% for 10-year risk of fatal CVD.
Moderate-risk	SCORE is ≥1% and <5% for 10-year risk of fatal CVD.
Low-risk	SCORE <1% for 10-year risk of fatal CVD.

ACS = acute coronary syndrome; AMI = acute myocardial infarction; BP = blood pressure; CKD = chronic kidney disease; DM = diabetes mellitus; GFR = glomerular filtration rate; PAD = peripheral artery disease; SCORE = systematic coronary risk estimation; TIA = transient ischaemic attack.

2016 ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR).

Table 5 Intervention strategies as a function of total cardiovascular risk and low-density lipoprotein cholesterol level

Total CV risk (SCORE) %	LDL-C levels				
	<70 mg/dL <1.8 mmol/L	70 to <100 mg/dL 1.8 to <2.6 mmol/L	100 to <155 mg/dL 2.6 to <4.0 mmol/L	155 to <190 mg/dL 4.0 to <4.9 mmol/L	≥190 mg/dL ≥4.9 mmol/L
<1	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	I/C	I/C	Ia/A
≥1 to <5	No lipid intervention	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled
Class ^a /Level ^b	I/C	I/C	Ia/A	Ia/A	I/A
≥5 to <10, or high-risk	No lipid intervention	Lifestyle intervention, consider drug if uncontrolled	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	Ia/A	Ia/A	Ia/A	I/A	I/A
≥10 or very high-risk	Lifestyle intervention, consider drug	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention	Lifestyle intervention and concomitant drug intervention
Class ^a /Level ^b	Ia/A	Ia/A	I/A	I/A	I/A

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein cholesterol; SCORE = Systematic Coronary Risk Estimation.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cIn patients with myocardial infarction, statin therapy should be considered irrespective of total cholesterol levels

2.2.1 Risk-based intervention strategies

Table 5 presents suggested intervention strategies as a function of total CV risk and low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) level. This graded approach is based on evidence from multiple meta-analyses and individual RCTs, which show a consistent and graded reduction in CVD risk in response to reductions in TC and LDL-C levels.^{61–71} These trials are consistent in showing that the higher the initial LDL-C level, the greater the absolute reduction in risk, while the relative risk reduction remains

[Type text]

constant at any given baseline LDL-C level.

The targeted approach to lipid management is primarily aimed at reducing LDL-C. For patients at a very high total CV risk, the goal is an LDL-C <1.8 mmol/L (70 mg/dL). At least a 50% reduction from baseline (if >1.8 mmol/L) should also be achieved. For subjects at high total CV risk, the goal is an LDL-C level <2.6 mmol/L (100 mg/dL). At least a 50% reduction from baseline [if >2.6 mmol/L (100 mg/dL)] should also be achieved. In people at moderate total CV risk, the LDL-C goal is <3 mmol/L (115 mg/dL) (Table 11).

Table 11 Recommendations for treatment goals for low-density lipoprotein-cholesterol

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
In patients at VERY HIGH CV risk ^d , an LDL-C goal of <1.8 mmol/L (70 mg/dL) or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 1.8 and 3.5 mmol/L (70 and 135 mg/dL) is recommended.	I	B	61, 62, 65, 68, 69, 128
In patients at HIGH CV risk ^d , an LDL-C goal of <2.6 mmol/L (100 mg/dL), or a reduction of at least 50% if the baseline LDL-C ^e is between 2.6 and 5.2 mmol/L (100 and 200 mg/dL) is recommended.	I	B	65, 129
In subjects at LOW or MODERATE risk ^d an LDL-C goal of <3.0 mmol/L (<115 mg/dL) should be considered.	IIa	C	-

CV = cardiovascular; LDL-C = low-density lipoprotein-cholesterol

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

^dFor definitions see section 2.2.

^eThe term "baseline LDL-C" refers to the level in a subject not taking any lipid lowering medication.

Table 30 Recommendations for lipid management in patients with moderate to severe chronic kidney disease

Recommendations	Class ^a	Level ^b	Ref ^c
Patients with stage 3–5 CKD have to be considered at high or very high CV risk.	I	A	388–392
The use of statins or statin/ezetimibe combination is indicated in patients with non-dialysis-dependent CKD.	I	A	393, 394, 397
In patients with dialysis-dependent CKD and free of atherosclerotic CVD, statins should not be initiated.	III	A	395, 396
In patients already on statins, ezetimibe or a statin/ezetimibe combination at the time of dialysis initiation, these drugs should be continued, particularly in patients with CVD.	IIa	C	
In adult kidney transplant recipients treatment with statins may be considered.	IIb	C	

CKD = chronic kidney disease; CV = cardiovascular.

^aClass of recommendation.

^bLevel of evidence.

^cReference(s) supporting recommendations.

9. Management of dyslipidaemia in different clinical settings

9.9 Chronic kidney disease

In the adult population, a decreasing GFR is associated with an increased CVD risk, independent of other CV risk factors.^{388 – 391} The CV mortality in patients with stage 3 and stage 4 CKD is two-fold and three-fold higher, respectively, when compared with patients with normal renal function.³⁹¹ Patients with CKD and established CVD have a much higher mortality rate compared with patients with CVD and normal renal function.³⁹² Therefore **patients with CKD are considered high risk (stage 3 CKD) or very high risk (stage 4–5 CKD or on dialysis) and there is no need to use risk estimation models in these patients.**

9.9.3 Safety of lipid management in patients with chronic kidney disease

Safety issues and dose adjustment are important in advanced stages of CKD (stages 3–5), as adverse events are commonly dose related and due to increased blood concentration of the compound. Preference should be given to regimens and doses that have been shown to be beneficial in RCTs conducted specifically in such patients.³⁹⁹

Prevention of coronary events has been documented with fluvastatin 80 mg, atorvastatin 20 mg, rosuvastatin 10 mg, simvastatin/ezetimibe 20/10 mg, pravastatin 40 mg and simvastatin 40 mg. Lower doses than those used in the trials may be appropriate in Asian countries and in patients on polypharmacy and with co-morbidities. Furthermore, statins that are eliminated mainly by the hepatic route may be preferred (fluvastatin, atorvastatin, pitavastatin).

[Type text]