

## KÜSIMUS

Kas kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel sõltuvalt neerufunktsioonist ja proteiinuuriast kasutada kroonilise neeruhaiguse progresseerumise pidurdamiseks ACEI/ARB või platseebo üksi või koos järgnevate ravimitega:

- spironolaktoon,
- teised mineralokortikoidide retseptorite antagonistid,
- SGLT2 inhibiitorid,
- GLP-1 agonistid.

SIHTRÜHM:	kroonilise neeruhaigusega patsient
SEKKUMINE:	ACEI/ARB või platseebo
VÕRDLUS:	Spironolaktoon ja/või teised mineralokortikoidide retseptorite antagonistid ja/või SGLT2 inhibiitorid ja/või GLP-1 agonistid
PEAMISED TULEMUSNÄITAJAD:	kroonilise neeruhaiguse süvenemine (diabeedipatsiendid); hüperkaleemia (diabeedipatsiendid); albumiinuuria vähenemine (diabeedipatsiendid) ; ALDOSTEROONI ANTAGONISTID vs platseebo või standardravi - kroonilisele neeruhaigus; aldosterooni antagonistid vs platseebo või standardravi - üldsuresus; aldosterooni antagonistid + standardravi: proteiinuuria, eGFR vähenemine, hüperkaleemia; kroonilise neeruhaiguse süvenemine; südamepuudulikkus, kardiovaskulaarne surm; südamepuudulikkus kroonilise neeruhaigusega patsiendile (komposiit tulemusnäitaja); proteiinuuria; proteiinuuria DMII patsientidel; suremus/kardiovaskulaarsed sündmused (ACEI/ARB + spironolaktoon vs platseebo); kroonilise neeruhaiguse progresseerumine (ACEI/ARB + spironolaktoon vs platseebo); proteiinuuria (ACEI/ARB + spironolaktoon vs platseebo); eGFR vähenemine (ACEI/ARB + spironolaktoon) ; hüperkaleemia (ACEI/ARB + spironolaktoon vs monoterapia); proteiinuuria vähenemine (eplerenoon + ACEI/ARB vs monoterapia); hüperkaleemia: eplerenoon + ACEI/ARB vs ACEI/ARB; hospitaliseerimine hüperkaleemia tõttu ; eGFR vähenemine MRA ravi foonil; eGFR vähenemine MRA kombinatsioonraviga;

## HINNANG

Probleem Kas probleem on prioriteetne?		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVALD KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input checked="" type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	<p><b>Proteiinuurilise kroonilise neeruhaiguse standardravi skeemi kuulub angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid (ACEI) või angiotensiini retseptori antagonistid (ARB) ning need vähendavad kroonilise neeruhaiguse esinemissagedust proteiinuuriaga patsientidel (1) (2)</b></p> <p><b><u>Kliinilise küsimuse eesmärgiks on leida vastus järgmistele küsimustele</u></b></p> <p><b><u>1) kas ACEI või ARB kasutamine koos spironolaktooniga parandab tulemusnäitajaid võrreldes standardraviga ehk ACEI või ARB monoterapiaga</u></b></p> <p><b><u>2) kas ACEI või ARB kasutamine koos teiste mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega parandab tulemusnäitajaid võrreldes standardraviga ehk ACEI või ARB monoterapiaga.</u></b></p> <p><i>Töörühma poolt prioriteetseks hinnatud tulemusnäitajad olid äge neerukahjustus,</i></p>	

	<p><i>kroonilise neeruhaiguse progresseerumine, neeruasendusravi, hospitaliseerimine, elukvaliteet, ravikulu, elulemus, üldsuremus, kõrvaltoimed</i></p> <p><b>Koostatava ravijuhendi jaoks kaardistati ja hinnati AGREE II instrumendiga teemakohased ravijuhendid.</b></p> <p><i>Ravijuhendis on vastav teemakäsitus järgmine (KDIGO 2022.a):</i></p> <p>1.4 Mineralokortikoidi retseptori antagonistid (MRA) Soovitus 1.4.1: soovitame kasutada mittesteroidse mineralokortikoidi retseptori antagonisti, millel on tõestatud neeru- või kardiovaskulaarne kasu T2D-ga patsientidel, kelle eGFR <math>\geq 25</math> ml/min/1,73 m<sup>2</sup>, normaalne seerumi kaaliumikontsentratsioon ja püsiv albuminuuria, hoolimata RAS-i inhibiitori maksimaalsest talutavast annusest.(2A)Praktika punkt 1.4.1: mittesteroidsed MRA-d on kõige sobivamad T2D-ga patsientidele, kes on kõrge kroonilise neeruhaiguse progresseerumise ja kardiovaskulaarsete sündmuste riskiga, mida näitavad püsiv albuminuuria, hoolimata standardravist (AKEI/ARB monoterapia)Praktika punkt 1.4.2. Üldiselt tuleks SGLT2i-d alustada enne mittesteroidse MRA lisamist T2D ja CKD raviks.Praktika punkt 1.4.3. Hüperkaleemia riski vähendamiseks valige patsiendid, kelle seisund on pidevalt normaalne seerumi kaaliumikontsentratsiooni ja jälgige regulaarselt seerumi kaaliumisisaldust pärast mittesteroidne MRA alustamistPraktika punkt 1.4.5. Südamepuudulikkuse raviks tuleb kasutada steroidset MRA-d, hüperaldosteronism või refraktaarne hüpertensioon, kuid tuleb arvestada riskiga hüperkaleemiaks või pöörduva glomerulaarfiltratsiooni languse tekkimist eriti madala GFR-iga patsientidel.</p>	
<p><b>Soovitud mõju</b> Kui suur on eeldatav soovitud mõju?</p>		
OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Tühine</li> <li>○ Väike</li> <li>○ keskmine</li> <li>● Suur</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Süstemaatilised otsingud teostatud vastavalt kliinilisele küsimusele PICO meetodil novembris ja detsembris 2022. a.Cochrane metaanalüüs (3) sisaldas süstemaatiliselt korrastatult võrdlused erinevate medikametoosete ravimeetodite vahel kroonilise neeruhaigusega patsientidel. Analüüsi kaasati süstemaatiliste otsingute järel (2020. a) 44 uuringut, 5745 osalejat, valimis cross-over uuringuid 10, KNH + diabeet 23, krooniline südamepuudulikkus + proteiinuuria 2; glomerulonefriidid jm.NB! - kõikidest jäid välja patsiendid eGFR alla 15 mL/min- uuringute kestus variaabelne 1 -36 kuud, mediaan 3 kuud - 24 uuringut hinnati madala riskiga; 10 kõrge riskiga, seitsmes uuringus oli follow-up puudulik; selektiivne raporteerimise risk 23 uuringusSüstemaatilistel otsingutel leitud muu täiendav teemakohane kvaliteetne tõendusmaterjal on kaasatud allolevasse kokkuvõttesse.</p> <p>1) ÄGE NEERUKAHJUSTUS ei olnud eraldi hinnatud, ühes RCT uuringus (15) hinnati seerumi kreatiniini kahekordistumist kroonilise neeruhaigusega patsiendil,</p>	<p>Eplereenooni ei tohi ravimiomaduste kokkuvõtte põhjal AKEI/ARBga kasutada. Uuringutes on seda võrdluses vaadatud ja järeldatud ohutuse kohta, et 50 mg on veel ohutu, üle selle pigem neerule mittekasulik.</p>

kõik olid diabeedipatsiendid; väga väike valim: seerumi kreatiini kahekordistumine registreeriti 13/27 patsiendil, kes said kombinatsioonravi ning 10/27 patsiendil, kes said ACEI/ARB monoterapiat; RR 1.30 (0.69, 2.44); sama uuringut kasutati ka metaanalüüsis (3)2) KROONILISE NEERUHAIGUSE PROGRESSEERUMINE on hinnatav kroonilise neeruhaiguse kriteeriumite alusel (eGFR ja albuminuuria), uuringutes hinnati eGFR vähenemist ning albuminuuria progresseerumist/pidurdumist- aldosterooni antagonistid + RAAS-inhibiitorid võrrelduna teiste diureetikumidega + RAAS inhibiitoritega: (16, 17), kokku 74 patsienti vs 65 patsienti: aldosterooni antagonisti lisamisel proteinuuria vähenemine CI 95% MD -1,57 (-3,80 - 0,62) (3) (15)(18)- samalaadsele tulemusele jõudis (19) mitteselektiivne AA koos ACEi ja/või ARB-ga oluliselt 24-tunnist proteinuuriat (seitse uuringut, 372 patsienti, kaalutud keskmine erinevus [WMD] -0,80 g, 95% CI -1,27, -0,33).

*See Appendix 4*

- eplerenoon + RAAS inhibiitorid võrrelduna ACEI/ARB monoterapiaga (3)- proteinuuria vähenemine (6 uuringut, millest 4 cross-over uuringut) - numbriline andmestik puudub, osa uuringutes on madala kvaliteediga ((9, 4, 5, 6, 7) - (3) (Boesby; eplerenooni lisamisel vähenes proteinuuria 22% (95% CI 14 - 28, P < 0.001) - kliiniliselt muutus siiski järgmine: keskmine 24h proteinuuria oli 1481 mg (95% CI 1192 - 1840) kontrollgrupil vs 1163 mg (95% CI 921 - 1468) eplerenooni lisamisel- hüpertensiooni ohjamine kui kroonilise neeruhaiguse riskitegur (6 uuringut, millest 2 cross-over uuringut- (4, 5, 6, 7), (9), (11): uuringute alusel pole põhjendust eelistada kombinatsioonravi monoterapiale ega vastupidi- hüperkaleemia (2 uuringut) RR 95% CI 1,62(0,66, 3,95): (7, 6) - 338 patsienti kombinatsioonravil vs 162 patsienti: monoterapiaga esineb vähem hüperkaleemiat- 6 RCT analüüsi alusel (13) vähendasid mittesteroidsed MRA-d vähendasid neerude kombineeritud tulemusnäitajaid 17% võrra [HR = 0,83, 95% (0,75, 0,91); madal kvaliteet], 16% neerupuudulikkuse süvenemist (kõrge kvaliteet), 23% ESRD (kõrge kvaliteet), 20% eGFR-i puhul vähenes alla 15 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> (kõrge kvaliteet) ja 17% rohkem kui 40% vähenenud eGFR (kõrge kvaliteet)

*See Appendix 3*

3) NEERUASENDUSRAVI ei ole eraldi tulemusnäitajana uuringutes esile toodud, on olemas neerufunktsiooni komposiitanalüüsis ESRD (13)- FIDELIO-DKD 2020 ja FIGARO-DKD 2021 uuringutes, kus kombinatsioonravirühmas 151/6499 patsienti ja monoterapia rühmas 188/6507, RR 0.77 95% CI (0,56, 0,98).4) HOSPITALISEERIMINE kombinatsioonravi vs monoterapia ei ole tõenduspõhist materjali(14) 693 patsienti, KNH 3–4 staadium tarvitasdi spironolaktooni vs 1386 patsienti ei kasutanud. Jälgimisperioodil oli spironolaktooni kasutajatel madalam ESRD esinemissagedus kui spironolaktooni mittekasutajatel (39,2 vs 53,69 1000 inimaasta kohta) ja kõrgem HKAH esinemissagedus (54,79 vs 18,57 1000 inimaasta

kohta). . Spironolaktooni kasutajate ja mittekasutajate ESRD korrigeeritud riskisuhted olid 0,66 (95% CI, 0,51–0,84; p väärtus < 0,001) ja 3,17 (95% CI, 2,41–4,17; p väärtus < 0,001) Hüperkaleemiast tingitud hospitaliseerimine sõltus annusest (parim 12,5 mg - 25 mg) Spironolaktooni kasutajate ja mittekasutajate vahel ei olnud statistilisi erinevusi MACE, HHF, kõigi põhjuste suremuse ja kardiovaskulaarse suremuse osas. 5) ELUKVALITEET tulemustnäitajana ei ole kvaliteetset tõenduspõhist materjali krooniliste neeruhaigusutega patsientide apektist, kuid kroonilise südamepuudulikkusega patsientide ravis - Lee D, Wilson K, Akehurst R for the Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure (EMPHASIS-HF) Study, et al Cost-effectiveness of eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms Heart 2014;100:1681-1687- Lewis EF, Kim HY, Claggett B, Spertus J, Heitner JF, Assmann SF, Kenwood CT, Solomon SD, Desai AS, Fang JC, McKinlay SA, Pitt BA, Pfeffer MA; TOPCAT Investigators. Impact of Spironolactone on Longitudinal Changes in Health-Related Quality of Life in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial. Circ Heart Fail. 2016 Mar;9(3):e001937. doi: 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.114.001937. PMID: 26962133. 6) RAVIKULU ei ole asjakohast kvaliteetset tõenduspõhist materjali 7) ELUMUS ei ole asjakohast kvaliteetset tõenduspõhist materjali 8) ÜLDSUREMUS:- Chung 2020 (3) kasutatakse väikese valimiga uuringuid (24 - 162 patsienti), milles on surmlõppega juhtumeid kokku 1 - ei ole asjakohast tõenduspõhist materjali - Chen 2022 (13) kardiovaskulaarsed koondtulemused olid saadaval neljas uuringus, milles osales 14 849 inimest. Kardiovaskulaarsete sündmuste koondtulemus näitas 14% (HR 0,86 [95% CI 0,78–0,94], p = 0,002; mõõdukas kvaliteet, tabel 2) vähenemist patsientide hulgas, kes said mittesteroidset MRA-d ilma heterogeensuseta (I2 = 0,0 %). Kõigist kardiovaskulaarsetest sündmustest vähenes kardiovaskulaarse surma risk 13% (3 uuringut, 14 028 osalejat, HR 0,87 [95% CI 0,74–1,00], p = 0,006, heterogeensus I2 0,0%; kõrge kvaliteet, ), vähenes südamepuudulikkuse juhtude tõttu hospitaliseerimise risk 21% (4 uuringut, 14 100 osalejat, HR 0,79 [95% CI 0,68–0,90], p = 0,001, heterogeensus I2 0,0%; joonis 3; kõrge kvaliteet, tabel 2) ja müokardiinfarkti puhul olulist mõju ei täheldatud (5 uuringut, 15 900 osalejat, HR 0,88 [95 % CI 0,69–1,07], p = 0,313, heterogeensus I2 0,0 %; keskmine kvaliteet).

*See Appendix 1*

Alauuringutest eraldi esile (8) - kardiovaskulaarne komposiittulemus paranes finerenooni grupis vs platseebo. Jiang 2022 (10) - kroonilise neeruhaiguse ja II tüüpi diabeedi patsiendil MRA vs platseebo: uriini albumiini ja kreatiniini suhte (UACR) suurem vähenemine (WMD -0,40, 95% CI -0,48 kuni -0,32, p < 0,001), hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) (WMD - 2,69, 95% CI -4,47 kuni -0,91, p = 0,003, süstoolne vererõhk (SBP) (WMD -4,84, 95% CI -5,96 kuni -3,72, p < 0,001) ja suurem risk hüperkaleemia tekkeks (RR 2,07, 95% usaldusvahemik 1,86 kuni 2,30, p < 0,001) ;tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduses

	<p>ei ole kahe rühma vahel olulist erinevust (RR 1,32, 95% CI 0,98 kuni 1,79, p = 0,067). Võrreldes finerenooniga ei näidanud esakserenoon olulist erinevust UACR vähenemises (WMD 0,24, 95% CI -0,016 kuni 0,496, p = 0,869); apararenoon ja esakserenoon näitasid SBP suuremat langust (WMD 1,37, 95% CI 0,456 kuni 2,284, p = 0,010; - Qu 2021 (12) - 2465 ägeda müokardiinfarktiga patsienti, kelle eGFR oli alla 60 mL/min/1,73 m<sup>2</sup> (monoteraapia eGFRS 35.56 ± 16.55 vs kombinatsioonravi eGFR 41.48 ± 13.26) - monoteraapia vs kombinatsioonravi spironolaktooniga surmad 160 (44,4%) ja 41 (20,5%) patsienti [riskisuhe (HR): 0,389; 95% usaldusvahemik (CI): 0,276–0,548; p &lt; 0,001].; korduvad hospitaliseerimised 217 (60,3%) ja 95 (47,5%) patsiendil standardravi ja spironolaktooni rühmas (HR: 0,664; 95% CI: 0,522–0,846; p = 0,004). Spironolaktooni rühm jaotati ööpäevase annuse alusel kaheks, väikese annuse rühmaks (mitte üle 40 mg) ja suure annuse rühmaks (üle 40 mg); suremuse erinevused madala annuse rühma (16,7%) ja standardravi rühma (44,4%) (HR: 0,309; 95% CI: 0,228–0,418; p &lt; 0,001) ja suure annuse rühma (34,1%) (HR) vahel : 0,429; 95% CI: 0,199–0,925; p = 0,007) olid olulised. Hüperkaleemia esines vastavalt 18 (9,0%) ja 18 (5,0%) patsiendil spironolaktooni ja standardravi rühmas (HR: 1,879; 95% CI: 0,954–3,700; p = 0,068). Seevastu hüperkaleemiat esines suure annuse rühmas (20,5%) oluliselt sagedamini kui standardravi rühmas (p &lt; 0,001) ja väikese annuse rühmas (5,8%) (p = 0,003).9) KÕRVALTOIMED: (käsitlen lahtris "Soovimatu mõju")(13) metaanalüüs ohutustulemustest:</p> <p><i>See Appendix 2</i></p>	
--	--	--

### Soovimatu mõju

Kui suur on eeldatav soovimatu mõju?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVIDA KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Suur</li> <li>○ keskmine</li> <li>● Väike</li> <li>○ Tühine</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p><i>KÕRVALTOIMED</i> kui täiendavad kaalutlused kombinatsioonravi vs monoteraapia</p> <p>1) (Navaneethan SD, 2009) - AA ja ACEI/ARB kasutamine vähendas proteiinuuriat, kuid see ei tähendanud GFR-i paranemist (WMD -0,70 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), 95% CI - 4,73, 3,34). <b>Hüperkaleemia risk suurenes mitteselektiivse AA lisamisel ACEi-le ja/või ARB-le (suhteline risk 3,06, 95% CI 1,26, 7,41)</b>. Kahes uuringus põhjustas selektiivse AA lisamine ACEi-le 24-tunnise proteiinuuria täiendava vähenemise, ilma et see mõjutaks BP-d ja neerufunktsiooni. Andmed kardiovaskulaarsete tulemuste, pikaajaliste neerukahjustuste ja suremuse kohta ei olnud üheski uuringus kättesaadavad.</p> <p>2) aldosterooni antagonistid + RAAS inhibiitorid võrrelduna teiste diureetikumidega + RAAS inhibiitoritega: (Fogari R, 2014, Morales E, 2015) (Morales E, 2015, Fogari R, 2014) kokku 60 patsient vs 61 patsienti CI 95% 0,31 (0,17 - 0,46): <b>hüperkaleemiat</b> esineb aldostertooni antagonistide rühmas rohlem(Hase M, 2013)24 nädalasel jälgimisperioodi lõpuks suurenes seerumi kaaliumissaldus</p>	<p>Baran W, Krzemińska J, Szlagor M, Wronka M, Młynarska E, Franczyk B, Rysz J. Mineralocorticoid Receptor Antagonists-Use in Chronic Kidney Disease. Int J Mol Sci. 2021 Sep 16;22(18):9995. doi: 10.3390/ijms22189995. PMID: 34576158; PMCID: PMC8466572.</p> <p>* mittesteroidsed põletikuvastased ravimid – vähendavad neerude verevoolu, vähendavad reniini sekretsiooni</p> <p>* trimetoprim – inhibeerib aldosterooni suhtes tundlikke naatriumkanaleid distaalses efronis</p> <p>* tsüklosporiin vähendab kaaliumi sekretsiooni</p>

	<p>spironolaktooni grpis +0,3 mmol/L baasväärtusest. (Chung EY, 2020)</p> <p>Ik 128 (Currie G, 2016)- randomiseeritud kontrollitud uuringud, 1646 patsienti;</p> <p>.- MRA lisamisel ACE-I-le ja/või ARB-le esines uuringu lõpus seerumi kreatiniinisalduse (3,8 µmol/L) väike, mitteoluline tõus, võrreldes ainult ACE-I ja/või ARB-ga (tabel 3)</p> <p>- MRA lisamine ACE-I-le ja/või ARB-le tõi kaasa sarnase muutuse eGFR-is (-2,7 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) ja CrCl-s (-2,5 ml/min) võrreldes ainult ACE-I ja/või ARB-ga, kusjuures nende vahel oli vähe heterogeensust. hõlmasid vastavalt uuringurühmad (I<sup>2</sup> = 0 %, P = 0,696 ja I<sup>2</sup> = 0 %, P = 0,727) <b>MRA lisamine ACE-I-le ja/või ARB-le põhjustas mõõduka tõusu kaaliumisisalduse algväärtusest</b> võrreldes ainult ACE-I ja/või ARB-ga ainult uuringu lõpus (0,19 mmol/L [95% CI 0,07–0,31]). 16 katset; n = 1356; I<sup>2</sup> = 83,8%) ja analüüsitud muutusena algtaasemest uuringu lõpuni (0,19 mmol/L [95% CI 0,12–0,27]; (Epstein et al., 2002, Epstein M, 2006): hüperkaleemia risk eplerenooni ja ACEI/ARB kombinatsioonis on suurem kui monoteeraapia rakendamisel. RR 1.62 [0.66 , 3.95] (Chen Q, 2022) 10 randomiseeritud kontrollitud uuringut, kokku 17220 patsienti, mittesteroidsed MRA kasutamine kombinatsioonis suurendas seerumi kaaliumi väärtust (MD 0,09 mmol/L 95% CI 0,02...0,17), p=0,000, kuid mitte hüperkaleemia esinemist</p> <p>Hüperkaleemia on oluline kardiovaskulaarsete tüsistuste tekkimise riskifaktor. (+0,3 mmol/L (20)eGFR vähenemine kui kroonilise neeruhaiguse progresseerumise tunnus. Samas muutused tagasihoidlikud, jälgimisperiod lühike.(21, 11, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 15): hüperkaleemia risk on suurenenud kombinatsioonravi korral - 632 patsiendil hüperkaleemia spironolaktooni kombinatsioonirühmas 43 patsienti, monoteerapias 16 patsienti, RR 2 95% CI (1,25, 3,2)(7, 6) randomiseeritud kontrollitud uuringus võrreldi ACEI/ARB kombinatsioonravi eplerenooniaga - 338 patsienti ning monoteerapiat - 167 patsienti.Kombinatsioonravi rühmas oli 20 hüperkaleemia juhtu, monoteeraapia rühmas 6 juhtu; RR 95% CI 1.62[0.66,3.95]</p>	<p>kogumiskanalis, häirib reniini vabanemist</p> <p>* asool-seenevastased ained vähendavad aldosterooni taset</p> <p>* hepariin pärsib aldosterooni tootmist</p> <p>* beetablokaatorid vähendavad reniini sekretsiooni ja muudavad transmembraanset kaaliumi liikumist</p> <p>* angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorid, angiotensiin II retseptori blokaatorid vähendavad kaaliumi sekretsiooni</p>
<p><b>Tõendatuse kindlus</b> Kui kindel võib kokkuvõttes olla sekkumise mõju tõendatuses?</p>		
<p><b>OTSUS</b></p>	<p><b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b></p>	<p><b>TÄIENDAVALD KAALUTLUSED</b></p>

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Väga madal</li> <li>○ madal</li> <li>○ keskmine</li> <li>● väga</li> <li>○ kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Sekkumise mõju on tõendatud randomiseeritud kontrollitud uuringutes, mis on suhteliselt väikese valimiga, kuid süsteemse ülevaatenähtena on tulemused ühesuunalised ning seetõttu võib sekkumise mõju tõendatust hinnata kindlaks.</p>	<p>Tulemusnäitajate kaupa uuringuid vaadates olid valimid väikesed. FIDELIA ja FIGARO uuringud olid suured ja hea tõendatuse astmega.</p> <p>Ägeda neerupuudulikkuse tulemusnäitaja ei ole selles kontekstis olulisim. Neeruhaiguse progresseerumine (proteinuuria pidurdamine) on olulisem ja uuringutes enamasti kasutatud tulemusnäitaja.</p> <p>Mittediabeetikute uuringud on väiksemad (madalama tõendatusega), 2. tüüpi diabeediga patsientidega uuringud suuremad (kõrgema tõendatusega) - soovituselise sihtrühm.</p> <p>Kombinatsioonravi kasutamise tulemused uuringus olid pigem julgustavad nii diabeetikute kui mittediabeetikute kohta.</p>
---	---	---

#### Väärtushinnangud

Kas see, kuivõrd inimesed (inimeste erinevad alarühmad) peamisi tulemusi väärtustavad, varieerub või kui ebakindlad me nende hinnangutes oleme?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>○ võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus</li> <li>● oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</li> <li>○ oluline ebakindlus või varieeruvus puudub</li> </ul>	<p>Tulemuste väärtustamises ei ole põhjendatud ebakindlust.</p>	<p>Tegemist arsti otsustega, patsientide puhul ei ole tõenäoliselt ebakindlust.</p>

#### Mõjude tasakaal

Kas sekkumise soovitud ja soovimatu mõju vahetõrge viitab sekkumise või võrdlus(tegevuse) ülekaalule?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAALUTLUSED
-------	---------------------------	------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <li>○ soosib võrdlust</li> <li>○ pigem soosib võrdlust</li> <li>○ ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li>○ pigem soosib sekkumist</li> <li>● soosib sekkumist</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Kombinatsioonravi puhul on soovitud mõju (hüpertensiooni vähendamine, prtoeinuuria vähenemine, kroonilise neeruhaiguse pidurdamine) ülekaalus, sest soovimatu mõju (hüperkaleemia, eGFR vähenemine) avaldumine on jälgitav, ennetatav ja sellele reageerimisel (kaaliumissiduja kasutamine, lingudiureetikumi kasutamine, annuse vähendamine, ravimi katkestamine).</p>	
---	--	--

#### Vajaminevad ressursid

Kui suur on ressursivajadus (kulud)?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ suur kulu</li> <li>○ keskmine kulu</li> <li>○ mitteamvestatav kulu ja sääst</li> <li>○ keskmine sääst</li> <li>○ suur sääst</li> <li>○ Varieerub</li> <li>● Ei oska öelda</li> </ul>	<p>AKEI/ARB on kroonilise südamepuudulikkuse ja kroonilise neeruhaiguse baasraviskeemis.</p>	<p>Steroidne:</p> <p>Spironolaktoon - soodustused olemas</p> <p>Eplerenoon - müügiloaga ravim, sooduravimite loetelus ei ole</p> <p>Mittesteroidne:</p> <p>Finerenoon - on müügiloaga, kuid ei ole sooduravimite loetelus. Kui soodustus tuleb, siis diabeetikutele.</p>

#### Vajaminevate ressursside tõendatuse kindlus

Milline on ressursivajaduse (kulude) tõendatusse aste?

OTSUS	TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL	TÄIENDAVID KAAALUTLUSED
-------	---------------------------	-------------------------



<ul style="list-style-type: none"> <li>○ Väga madal</li> <li>○ madal</li> <li>○ keskmine</li> <li>○ väga</li> <li>● kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Vajaminevate ressursside tõendatust tõendusmaterjal ei käsitlenud.</p>	<p>Otsus ravimi kasutamisele toetub olemasolevale tõendusmaterjalile ning on tähelepaneliku jälgimistaktika korral tervise mõjutamise aspektist soodne.</p>
---	---	---

### Kulutõhusus

Kas sekkumise kulutõhusus soosib sekkumist või võrdlust?

<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ soosib võrdlust</li> <li>○ pigem soosib võrdlust</li> <li>○ ei soosi sekkumist ega võrdlust</li> <li>○ pigem soosib sekkumist</li> <li>○ soosib sekkumist</li> <li>○ Varieerub</li> <li>● kaasatud uuringud puuduvad</li> </ul>	<p>Sekumise kulutõhusust tõendusmaterjal ei hinnanud.</p>	

### Võrdsed võimalused

Kuivõrd sekkumine mõjutab tervisevõimaluste võrdsust?

<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>○ vähendab võrdsust</li> <li>○ tõenäoliselt vähendab võrdsust</li> <li>● tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</li> <li>○ tõenäoliselt suurendab võrdsust</li> <li>○ suurendab võrdsust</li> <li>○ Varieerub</li> <li>○ Ei oska öelda</li> </ul>	<p>Olemasolev tõendusmaterjali alusel tehtav sekkumine ei tohiks mõjutada tervisevõimaluste võrdsust.</p>	<p>Hetkel ei ole finerenoon kõigile kättesaadav, saavad ainult need, kes täishinda maksta suudavad. Seega ei ole võrdselt kättesaadav. Kui saab soodusravimite loetellu, siis võrdsus suureneb. Seega ei saa anda tugevat soovitus. Nõrk soovitus ei "kohusta" arsti ravimit kasutama.</p> <p>Kui kättesaadavus suureneb, siis suureneb ka võrdsus. Hinna osas puudub hetkel teadmine.</p> <p>Raviskeemi tingimusi veel ei tea (nt võib olla, et</p>

		AKEI, ARB peab olema skeemis).
<b>Vastuvõetavus</b> Kas sekkumine on huvitatud osapooltele vastuvõetav?		
<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input checked="" type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Sekkumine on osapooltele vastuvõetav, eesmärk on teha patsiendile parim võimalik raviotsus.	
<b>Teostatavus</b> Kas sekkumine on teostatav?		
<b>OTSUS</b>	<b>TEADUSLIK TÕENDUSMATERJAL</b>	<b>TÄIENDAVID KAALUTLUSED</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li><input type="radio"/> Ei</li> <li><input type="radio"/> Pigem ei</li> <li><input checked="" type="radio"/> Pigem jah</li> <li><input type="radio"/> jah</li> <li><input type="radio"/> Varieerub</li> <li><input type="radio"/> Ei oska öelda</li> </ul>	Sekkumine on teostatav ravimite ulatuses, mis on Eestis kättesaadavad.	<p>Finerenoon on küll müügiloaga, aga ei turustata. Ei ole kättesaadav hetkel, aga tõenäoliselt peagi on.</p> <p>Tervisekassa tagasiside:</p> <p>Finerenooni müügiluba on registreeritud. Taotlus ravimi ravimiteloetellu lisamiseks on hetkel koostamisel ning see plaanitakse Tervisekassale esitada märtsis. Hetkel täpsustatakse näidustuse laiendamist (siin on tootja esindajal koostöö erialaseltisiga ning selle protsessiga on töörühmas olevad nefrooloogid kursis).</p> <p>Juhul, kui taotlus esitatakse märtsis, on realistlik, et Tervisekassa loetellu jõuab see (positiivse otsuse korral) jaanuarist 2024.</p> <p>Kogu protsess hõlmab muuhulgas ravimi hinnaläbirääkimisi tootjaga ega ole seetõttu ajaliselt väga täpselt prognoositav.</p> <p>Kuna ravimi hüvitamise põhjendatus saab olema kaalumisel pärast taotluse esitamist, siis tuleks Tervisekassa hinnangul ravijuhendis tugevat soovitusi seni igal juhul vältida.</p> <p>Võime soovitusi täpse sõnastuse juurde tagasi tulla</p>

		juhendi koostamise lõpusirgel ning teha soovitus sõnastuse kohta lõplik otsus vastavalt sellele, kus maal on selleks ajaks taotluse menetlusprotsess.
--	--	---

### OTSUSTE KOKKUVÕTE

	OTSUS						
<b>PROBLEEM</b>	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda
<b>SOOVITUD MÕJU</b>	Tühine	Väike	keskmine	<b>Suur</b>		Varieerub	Ei oska öelda
<b>SOOVIMATU MÕJU</b>	Suur	keskmine	<b>Väike</b>	Tühine		Varieerub	Ei oska öelda
<b>TÕENDATUSE KINDLUS</b>	Väga madal	madal	keskmine	<b>väga</b>			kaasatud uuringud puuduvad
<b>VÄÄRTUSHINNANGUD</b>	oluline ebakindlus või varieeruvus	võimalik oluline ebakindlus või varieeruvus	<b>oluline ebakindlus või varieeruvus tõenäoliselt puudub</b>	oluline ebakindlus või varieeruvus puudub			
<b>MÕJUDE TASAKAAL</b>	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	<b>soosib sekkumist</b>	Varieerub	Ei oska öelda
<b>VAJAMINEVAD RESSURSID</b>	suur kulu	keskmine kulu	mitteamvestatav kulu ja sääst	keskmine sääst	suur sääst	Varieerub	<b>Ei oska öelda</b>
<b>VAJAMINEVATE RESSURSSIDE TÕENDATUSE KINDLUS</b>	Väga madal	madal	keskmine	väga			<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
<b>KULUTÕHUSUS</b>	soosib võrdlust	pigem soosib võrdlust	ei soosi sekkumist ega võrdlust	pigem soosib sekkumist	soosib sekkumist	Varieerub	<b>kaasatud uuringud puuduvad</b>
<b>VÕRDESED VÕIMALUSED</b>	vähendab võrdsust	tõenäoliselt vähendab võrdsust	<b>tõenäoliselt ei mõjuta võrdsust</b>	tõenäoliselt suurendab võrdsust	suurendab võrdsust	Varieerub	Ei oska öelda
<b>VASTUVÕETAVUS</b>	Ei	Pigem ei	Pigem jah	<b>jah</b>		Varieerub	Ei oska öelda
<b>TEOSTATAVUS</b>	Ei	Pigem ei	<b>Pigem jah</b>	jah		Varieerub	Ei oska öelda

### SOOVITUSE LIIK

Tugev soovitus mitte teha	Nõrk soovitus sekkumise vastu	Nõrk soovitus kas sekkumise või	Nõrk soovitus sekkumise poolt	Tugev soovitus teha
---------------------------	-------------------------------	---------------------------------	-------------------------------	---------------------

○	○	alternatiivi poolt ○	○	○
---	---	-------------------------	---	---

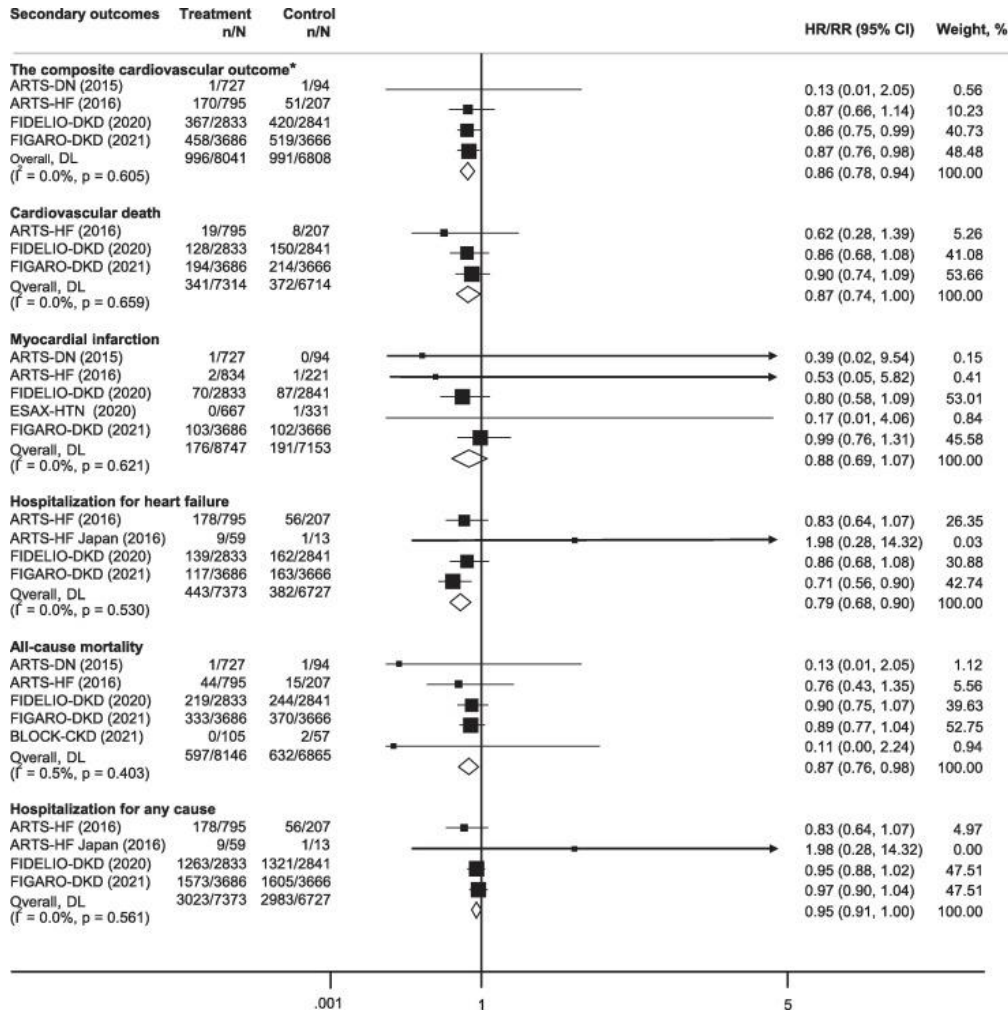
## VIIDETE KOKKUVÕTE

1. Jafar 2001 - Jafar TH, Schmid CH, Landa M, Giatras I, Toto R, Remuzzi G, Maschio G, Brenner BM, Kamper A, Zucchelli P, Becker G, Himmelmann A, Bannister K, Landais P, Shahinfar S, de Jong PE, de Zeeuw D, Lau J, Levey AS.. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and progression of nondiabetic renal disease. A meta-analysis of patient-level data.. *Ann Intern Med.*; 2001.
2. Strippoli GF, Bonifati C, Craig M, Navaneethan SD, Craig JC.. Angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists for preventing the progression of diabetic kidney disease.. *Cochrane Database Syst Rev.*; 2006.
3. Chung EY, Ruospo M, Natale P, Bolignano D, Navaneethan SD, Palmer SC, Strippoli GF.. Aldosterone antagonists in addition to renin angiotensin system antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease. . *Cochrane Database Syst Rev.* ; 2020.
4. Haykal WJ, Kuryata OV, Frolova EO, Shvedenko OO. The effects of aldosterone blockade on proteinuria and glomerular filtration rate in patients with chronic kidney disease. *Nephrology dialysis transplantation*; 2007.
5. Cohen DL, Sterling KA, Townsend RR. Addition of eplerenone to RAAS blockade in patients with CKD and proteinuria correlates with baseline vascular compliance. *Journal of clinical hypertension*; 2011.
6. Epstein, M., Weinberger, M., Lewin, A., Martinez, F., He, W. Z. and Krause, S. The selective aldosterone blocker eplerenone reduces proteinuria without concomitant hyperkalemia.. LIPPINCOTT WILLIAMS & WILKINS; 2003.
7. Epstein, M, Buckalew, V, Jr, Martinez, F, Altamirano, J, Roniker, B, al., et. Antiproteinuric efficacy of eplerenone, enalapril, and eplerenone/enalapril combination therapy in diabetic hypertensives with microalbuminuria. *American Journal of Hypertension*; Oxford; 2002.
8. Filippatos G, Anker SD, Agarwal R, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Schloemer P, Tornus I, Joseph A, Bakris GL, Investigators., FIDELIO-DKD. Finerenone and Cardiovascular Outcomes in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes. . *Circulation*; 2021.
9. Lene Boesby, Thomas Elung-Jensen, Tobias Wrenfeldt Klausen, Svend Strandgaard, Anne-Lise Kamper Published:. Moderate Antiproteinuric Effect of Add-On Aldosterone Blockade with Eplerenone in Non-Diabetic Chronic Kidney Disease. A Randomized Cross-Over Study. *Plos One*; 2011.
10. Jiang X, Zhang Z, Li C, Zhang S, Su Q, Yang S, Liu X, Hu Y, Pu X.. Efficacy and Safety of Non-Steroidal Mineralocorticoid Receptor Antagonists in Patients With Chronic Kidney Disease and Type 2 Diabetes: A Systematic Review Incorporating an Indirect Comparisons Meta-Analysis. *Front Pharmacol.* 2022 Jun 16;13:896947. doi: 10.3389/fphar.2022.896947.. *Front Pharmacol.*; 2022.
11. Tylicki L, Rutkowski P, Renke M, Larczyński W, Aleksandrowicz E, Lysiak-Szydłowska W, Rutkowski B.. Triple pharmacological blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system in nondiabetic CKD: an open-label crossover randomized controlled trial.. *Am J Kidney Dis.*; 2008.
12. Qu X, Yao H, Chen C, et al. Spironolactone Improves the All-Cause Mortality and Re-Hospitalization Rates in Acute Myocardial Infarction with Chronic Kidney Disease Patients. *Front Pharmacol*; 2021.
13. Chen Q, Liang Y, Yan J, Du Y, Li M, Chen Z, Zhou J.. Efficacy and safety of non-steroidal mineralocorticoid receptor antagonists for renal outcomes: A systematic review and meta-analysis. . *Diabetes Res Clin Pract*; 2022.
14. Yang CT, Kor CT, Hsieh YP.. Long-Term Effects of Spironolactone on Kidney Function and Hyperkalemia-Associated Hospitalization in Patients with Chronic Kidney Disease. . *J Clin Med.* 2018 ;
15. Mehdi UF, Adams-Huet B, Raskin P, Vega GL, Toto RD.. Addition of angiotensin receptor blockade or mineralocorticoid antagonism to maximal angiotensin-converting enzyme inhibition in diabetic nephropathy. . *J Am Soc Nephrol.* ; 2009.
16. Fogari R, Derosa G, Zoppi A, Lazzari P, D'Angelo A, Mugellini A.. Comparative effect of canrenone or hydrochlorothiazide addition to valsartan/amlodipine combination on urinary albumin excretion in well-controlled type 2 diabetic hypertensive patients with microalbuminuria.. *Expert Opin Pharmacother.*; 2014.
17. Ogawa S, Takeuchi K, Mori T, Nako K, Ito S.. Spironolactone further reduces urinary albumin excretion and plasma B-type natriuretic peptide levels in hypertensive type II diabetes treated with angiotensin-converting enzyme inhibitor.. *Clin Exp Pharmacol Physiol.*; 2006.
18. Guney I, Selcuk NY, Altintepe L, Atalay H, Başarali MK, Büyükbaş S.. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease.. *Ren Fail.*; 2009.
19. Navaneethan SD, Nigwekar SU, Sehgal AR, Strippoli GF.. Aldosterone antagonists for preventing the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. . *Clin J Am Soc Nephrol.* ; 2009.
20. Hase M, Babazono T, Ujihara N, Uchigata Y.. Comparison of spironolactone and trichlormethiazide as add-on therapy to renin-angiotensin blockade for reduction of albuminuria in diabetic patients.. *J Diabetes Investig.*; 2013.
21. van den Meiracker AH, Baggen RG, Pauli S, Lindemans A, Vulto AG, Poldermans D, Boomsma F.. Spironolactone in type 2 diabetic nephropathy: Effects on proteinuria, blood pressure and renal function. *J . Hypertens.* ; 2006.

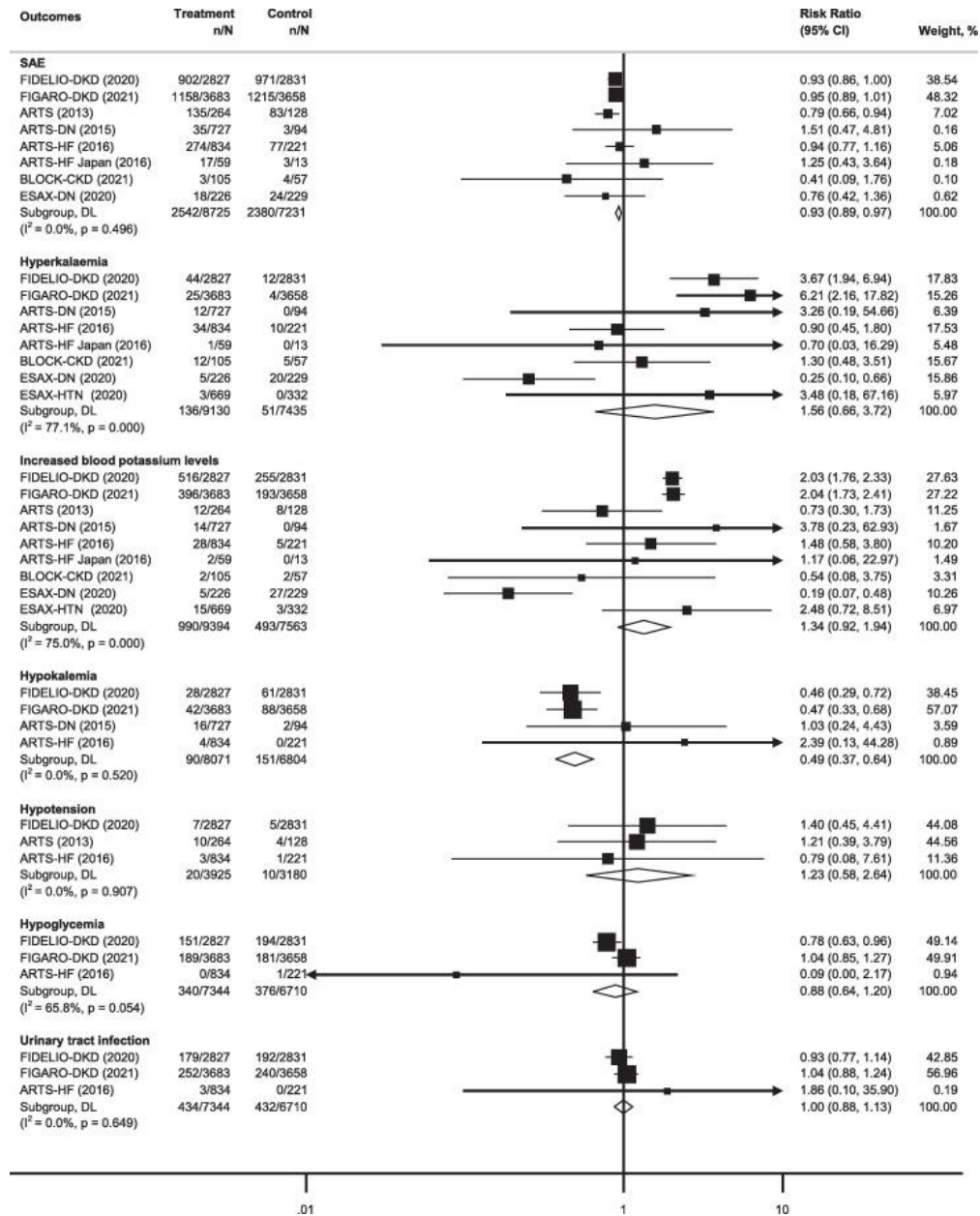
22. Schjoedt KJ, Rossing K, Juhl TR, Boomsma F, Rossing P, Tarnow L, Parving HH.. Beneficial impact of spironolactone in diabetic nephropathy. *Kidney Int.* 2005 Dec;68(6):2829-36.. *Kidney Int.*; 2005.
23. Rossing K, Schjoedt KJ, Smidt UM, Boomsma F, Parving HH.. Beneficial effects of adding spironolactone to recommended antihypertensive treatment in diabetic nephropathy: a randomized, double-masked, cross-over study.. *Diabetes Care.*; 2005 Sep;28(9):2106-12. doi: 10.2337/diacare.28.9.2106. PMID: 16123474..
24. Furumatsu Y, Nagasawa Y, Tomida K, Mikami S, Kaneko T, Okada N, Tsubakihara Y, Imai E, Shoji T.. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system triple blockade on non-diabetic renal disease: addition of an aldosterone blocker, spironolactone, to combination treatment with an angiotensin-converting enzyme inhibitor and angiotensin II receptor blocker.. *Hypertens Res.* 2008; 2008.
25. Edwards NC, Steeds RP, Chue CD, Stewart PM, Ferro CJ, Townend JN.. The safety and tolerability of spironolactone in patients with mild to moderate chronic kidney disease.. *Br J Clin Pharmacol.*; 2012.
26. Chrysostomou A, Pedagogos E, MacGregor L, Becker GJ.. Double-blind, placebo-controlled study on the effect of the aldosterone receptor antagonist spironolactone in patients who have persistent proteinuria and are on long-term angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy, with or without an angiotensin II receptor blocker.. *Clin J Am Soc Nephrol.*; 2006.
27. Bianchi S, Bigazzi R, Campese VM.. Long-term effects of spironolactone on proteinuria and kidney function in patients with chronic kidney disease.. *Kidney Int.*; 2006.
28. Guney I, Selcuk NY, Altintepe L, Atalay H, Başarali MK, Büyükbaş S.. Antifibrotic effects of aldosterone receptor blocker (spironolactone) in patients with chronic kidney disease. . *Ren Fail.* ; 2009.

# APPENDICES

## Appendix 1

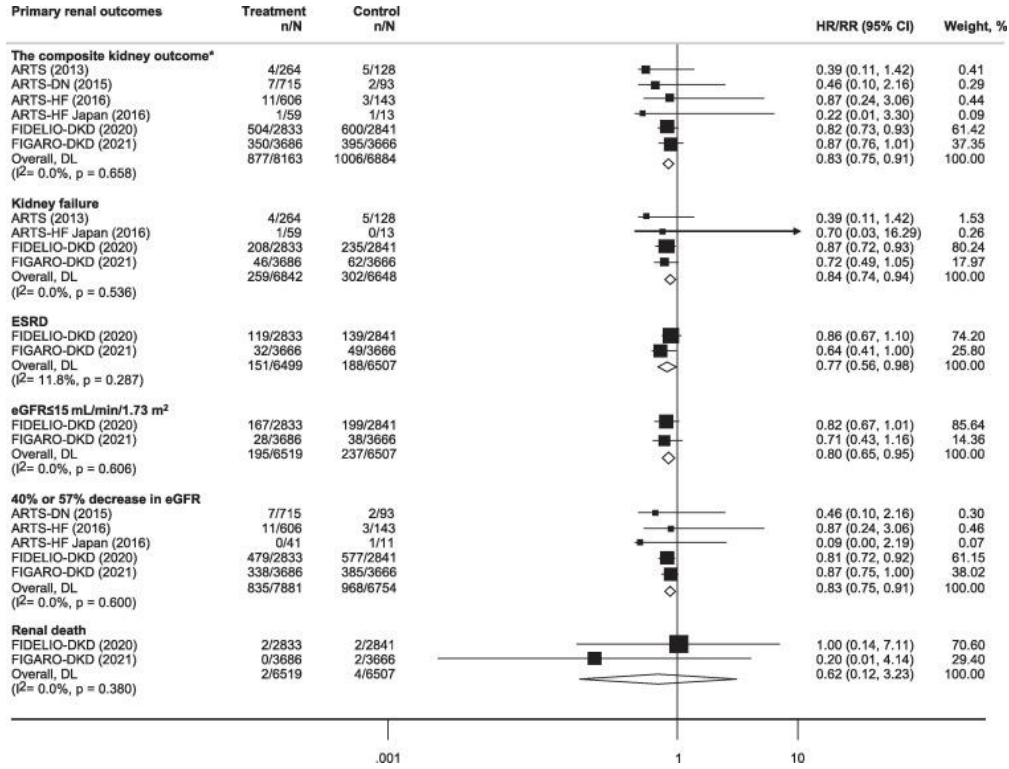


# Appendix 2





# Appendix 3



## Appendix 4

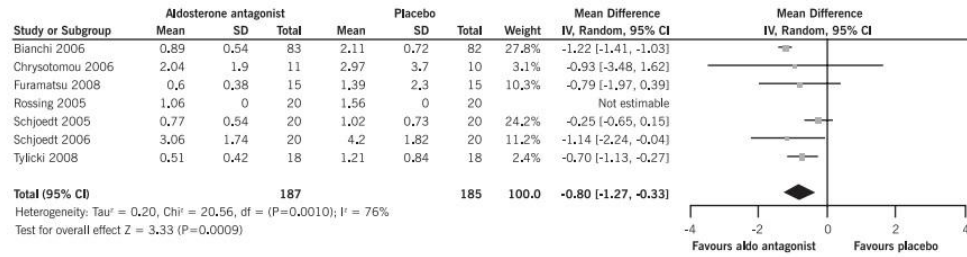


Figure 2. Effect of aldosterone antagonists plus ACEi and/or ARB compared with ACEi and/or ARB alone on the end of treatment proteinuria.