

**Küsimus: Kas kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel kasutada statiine või statiin + esetimiib või statiin + PCSK9 või statiin + oomega 3 rasvhapped või statiin + fibraadid parema ravitulemuse saamiseks?**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		

**kardiovaskulaarne suuremus (statiin vs statiin + esetimiib) (järelkontroll: keskmine 7 aastat; hinnatud millega:: kardiovaskulaarne suuremus)**

1 <sup>1</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	SIMVASTATIN vs SIMVASTATIN + EZETIMIB 18,015 (99.3%) IMPROVE-IT 9011 simvastatin monoterapia 9004 simvastatiin + esetimiib KNH kaasatus olemas - 3761 pt eGFR<60 ml/min per 1.73 m2; 1018 pt eGFR<45 ml/min per 1.73 m2 ravi erinevus patsientidel, kel eGFR levels ≤60 ml/min/1,73 m2, sest kombinatsioonraviga olevatel patsientidel vähenes suhteline risk esmasele tulemusnäitajale ehk kardiovaskulaarsele suuremusele 12% (hazard ratio [HR], 0.88; 95% CI, 0.82 to 0.95) ning line eGFR of 45 ml/min per 1.73 m2, 13% r (HR, 0.87; 95% CI, 0.78 to 0.98)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	CRITICAL
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	----------

**kulutõhusus: statiin vs esetimiib (järelkontroll: keskmine 5 aastat; hinnatud millega:: GBnael/QALY)<sup>2</sup>**

1	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	SHARP uuringus LDL vähenemine 1 mmol/L simvastatiin + esetimibi grupis, vähendas MACE (major atherosclerotic events) 20% (95% CI, 6%-32%) ning haiglaravi maksumust 17% (95% CI, 4%-28%) - sarnane kardiovaskulaarsetes riskirühmades ja KNH raskusastmetes.  5-aasta sündmus/1000 kohta MACE vähenemine: 10 madala riskiga patsientide hulgas kuni 58 kõrge riskiga patsientide hulgas ning 28 KNH G3 patsientide hulgas kuni 36 dialüüsipatsientide hulgas.  Kõrge intenziivsusega ravi eelis kulutõhususe osas.	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
---	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------	---------

**kardiovaskulaarse riski vähenemine (NB! kaudne: LDL kolesterooli vähenemine) (järelkontroll: keskmine 6 kuud; hinnatud millega:: TAV (total ateroma volume) vähenemine)**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
8 <sup>3,4,5,6,7,8,9,10,11</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>a</sup>	suur <sup>b</sup>	puudub	Kroonilise koronaarhaigus - 3 uuringut (HEAVEN, Masuda et al., GLAGOV) ja äge koronaarhaigus - 4 uuringut (OCTIVUS, ZEUS, Hibi et al., ODYSSEY-J). (PRECISE-IVUS) täitis mõlemad kriteeriumid.  6 uuringut lisasid statiinravile esetimiibi ja kaks PCSK9 inhibiitori.  Metaanalüüs näitas, et kahe preparaadiga ravi pidurdab ateroskleroosilise naastu arengut. [-4.0mm3 (CI 95%-5.4 to -2.6)]; P< 0.0001; I2 = 0%; - ezetimibe group: [-4.0mm3 (CI 95%-6.5 to -1.5)]; P= 0.0018; I2 = 18%; (2)  - PCSK9 inhibitor group: [-3.9mm3 (CI 95%-6.0 to -1.7)]; P<0.0001; I2=0%			⊕⊕○○ Madal	OLULINE	

kardiovaskulaarne suuremus/LDL (järelkontroll: keskmine 12 nädalat; hinnatud millega:: LDL )

18 <sup>12</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Metaanalüüs 18 uurignust;madal/mõõduka intensiivsusega statiin + esetimiibravi parandas lipiidprofilli võrreldes intensiivse monoterapiaga; monoterapiaga rohkem transaminaaside ning kreatiinkinaasi suurenemist-madal/mõõdukas statiinravi vähenas LDL kolesterooli (SE=0.307; 95%CI0.153-0.463), triglütseriide (SE =0.307; 95%CI0.153-0.463) võrreldes intensiivse monoterapiaga			⊕⊕⊕⊕ Kõrge	IMPORTANT
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------	-----------

ülekaaluliste patsientide suuremus (hinnatud millega:: suuremus)<sup>13</sup>

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
29 <sup>13</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>c</sup>	väike	puudub	<p>29 randomiseeritud kontrollitud uuringut, milles kokku 265 766 patsienti, grupeeriti intensiivsesse ravigruppi (statins, ezetimibe + statin or PCSK9 inhibitors) ja väheintensiivsesse ravigruppi (less potent active control or placebo). KMI suurenemine 1 kg/m<sup>2</sup> - intensiivne raviskeem seostus kardiovaskulaarse suremuse osas (HR) 1.07 (95% confidence interval 1.02 to 1.13); üldsuremise osas HR 1.03 (0.99 to 1.06) ja südamelihaseinfarkti osas HR 1.06 (1.02 to 1.09), HR of 1.08 (1.03 to 1.12).</p> <p>metabaluüs näitas, et KMI &lt;25 kg/m<sup>2</sup> oli kõige suurem suremise vähendamine, ja vähem KMI ≥30 kg/m<sup>2</sup> (p-interaction ≤0.05).</p>				⊕⊕⊕○ Keskmine	EBAOLULINE

**kardiovaskulaarsed sündmused (koronaarhaigus, insult) (hinnatud millega:: koronaarhaigus/insult)<sup>14</sup>**

5 <sup>14</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>5 randomiseeritud kontrollitud uuringut ezetimibe/simvastatin ravist (30 051 individuals), 2 võrdles ezetimibe/simvastatin vs placebo and 3 vs väheintensiivne raviskeemisega.</p> <p>Kombinatsioonraviga vähenes</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- insult (RR: -13%, 95% CI: -21% to -3%),</li> <li>- koronaarhaigus (CHD; RR: -12%, 95% CI: -19% to -5%),</li> </ul> <p>Suremus ja teised tulemusnäitajad ei erinenud erinevate gruppide vahel</p> <p>LDL vähenemine kombinatsioonravil vähenes CHD ja insuldi esinemist.</p> <p>Kardiovaskulaarsete surmade osakaal ei vähenenud.</p>				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	---------------	---------

**hüperkolesteroleemia (pärilik/statiintolerantne) (hinnatud millega:: hüperkolesteroleemia )<sup>15</sup>**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
15 <sup>15</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>d</sup>	väike	väike	väike	puudub	Alirocumab ravi saavatel /perekondlik hüperkolesteroleemia, statiintolerantsus) patsientidel LDL-C vähenes oluliselt: -57.04%, 95% CI: -61.17 to -52.91%, oluline heterogeensus (I2 = 100%). Võrreldes ezetimibe ja atorvastatiniga, oluline vähenemine LDL osas: -30.40% (95% CI: -30.95 to -29.85%) ja võrreldes alirocumabi ezetimibiga -48.90% (95% CI: -51.27 to -46.53%) ning alirocumabi platseeboga, mõlemal juhul atorvastatiin 10 mg; -55.90% (95% CI: -58.76 to -53.04%), ka simvastatiin 80 mg uuringurühmas --> ezetimibi ja atorvastatiin võrdlusgrupis sarnased tulemused				⊕⊕⊕○ Keskmine	IMPORTANT

statiin: kardiovaskulaartüsistused KNH patsientidel (hinnatud millega:: kardiovaskulaartüsistused)<sup>16</sup>

19 <sup>16</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur <sup>d</sup>	puudub	19 randomiseeritud kontrollitud uuringut (n = 45,863), esmane tulemusnäitaja oli patsientide elumus;  pravastatin 40 mg vähendas oluliselt suremust (OR 0.75, 95% CrL 0.53–0.98) (Table 2).; samas atorvastatin 10 mg (0.91, 0.58–1.40), atorvastatin 80 mg (0.92, 0.27–3.1), fluvastatin 40 mg (1.00, 0.57–1.80), rosuvastatin 10 mg (0.80, 0.47–1.10), ja simvastatin 40 mg (0.98, 0.48–1.90) ei leitud platseebost suuremaid statistilist eelist.  Teisteste tulemusnäitajate osas (südamelihaseinfarkt, südamepuudulikkus, insult, hospitaliseerimine, perifeersete arterite haigus, LDL mutus seoses neerupuudulikkusega ja kõrvaltoimed) ei olnud eeliseid platseeboga võrreldes.				⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	------------------	---------

LDL vähenemine (kaudne MACE) alicormib vs ezetimib vs statin (hinnatud millega:: LDL )<sup>17</sup>

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>17</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>e</sup>	väike	suur <sup>e</sup>	väike	tugevalt kahtlustatav avaldamise kallutatus <sup>f</sup>	LDL baseline madalam 54% alirocumab ravil patsientidel vs 20% ezetimib patsientidel. Lisasspasme 4.0% alirocumab-ravi saavatest patsientidest vs 7.3% ezetimibe-ravi saavatest patsientidest ning 11,1% atorvastatin saavates patsientidest.				⊕○○○ Väga madal	IMPORTANT
							Lihaskahjustusega seotud The rate of skeletal muscle-related AEs was significantly lower with alirocumab vs atorvastatin (hazard ratio [HR] 0.61, 95% confidence interval (CI) 0.38 to 0.99, <i>P</i> = .042; Fig. 4). A similar trend was observed for alirocumab vs ezetimibe (HR 0.71, 95% CI 0.47–1.06, <i>P</i> = .096), but it did not reach statistical significance.					

LDL vähenemine, kaudne MACE vähenemine (hinnatud millega:: LDL vähenemine)<sup>18</sup>

34 <sup>18</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	34 uuringut: intensiivne ravi 136 299 ja vähem intensiivne ravi 133 989 LDL vähendamise eesmärgil;				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
							Üldsuremus madalam intensiivsel ravigrupil (7.08% vs 7.70%; rate ratio [RR], 0.92 [95% CI, 0.88 to 0.96]), kuid sõltus siiski baasLDL väärtusest . - kõrgema baasLDL suremus vähenes (change in RRs per 40-mg/dL increase in baseline LDL-C, 0.91 [95% CI, 0.86 to 0.96]; <i>P</i> = .001 - "- kardiovaskulaarne suremus vähenes (3.48% vs 4.07%; RR, 0.84 [95% CI, 0.79 to 0.89])					
							- uurinugtes, kus LDL-C levels of 160 mg/dL (üle 4,1 mmol/L), oli kõige suurem vähenemine üldsuremuses (RR, 0.72 [95% CI, 0.62 to 0.84]; <i>P</i> < .001;					

MACE (järelkontroll: mediaan 4.9; hinnatud millega:: suured kardiovaskulaarsed sündmused)

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>19</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>topeltpimedas uuringus osales 9270 kroonilise neeruhaigusega patsienti (3023 said dialüüsi ja 6247 mitte), kellel ei olnud anamneesis müokardiinfarkti ega koronaarset revaskularisatsiooni. Patsiendid jagati juhuslikult 20 mg simvastatiini pluss 10 mg esetimiibi ööpäevas võrrelduna sobiva platseeboga.- põhjustas peamiste ateroskleroosiliste sündmuste proportsionaalse vähenemise 17% (526 [11,3%] simvastatiin pluss esetimiib vs 619 [13,4%] platseebo; sagedussuhe [RR] 0,83, 95% CI 0,74–0,94; logaritmiline aste p=0,0021)- simvastatiini ja esetimiibi manustamisel oli mitteiluliselt vähem patsiente, kellel oli mittefataalne müokardiinfarkt või suri südame isheemiatõbi (213 [4,6%] vs 230 [5,0%]; RR 0,92, 95% CI 0,76–1,11; p=0,37) ja mittehemorraagilise insuldi esinemissagedus vähenes oluliselt (131 [2,8%] vs 174 [3,8%]; RR 0,75, 95% CI 0,60–0,94; p=0,01) ja arteriaalse revaskularisatsiooni protseduurid (284 [6,1%] vs 352 [7,6%]; RR 0,79, 95% CI 0,68–0,93; p=0,0036).- simvastatiini ja esetimiibi manustamist seostati mitteiluliselt vähemate südamesurmadega (253 [5,4%] vs 272 [5,9%]; RR 0,93, 95% CI 0,78–1,10; p=0,38; joonis 5) ja insuldiga seotud surmad (68 [1,5%] vs 78 [1,7%]; RR 0,87, 0,63–1,20, p=0,39)</p>			⊕⊕⊕⊕ Kõrge		

#### MACE statin + omega

49 <sup>20,g</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>e</sup>	väike	puudub	<p>24 uuringut (197 270 patsienti, kes ei saanud statiinravi) ja 25 uuringut (177 088 patsienti, kes olid statiinravigil); REDUCE-IT (Reduction of Cardiovascular Events With Icosapent Ethyl- Intervention Trial) - kallutatud uuring; lõppanalüüsist eemaldatud Oomega-3 annusega oli iga 1 g/päevas manustatud eikosapentaehape seotud suurte vaskulaarsete sündmuste suhtelise riski vähenemisega 7% (RR, 0,93 [95% CI, 0,91-0,95]; P&lt;0,0001), samas kui ei leitud olulist seost dokosaheksaehape annuse ja suurte vaskulaarsete sündmuste suhtelise riski vähenemise vahel (RR 0,96 [95% CI, 0,89-1,03]).</p>			⊕⊕⊕○ Keskmine	IMPORTANT
--------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	------------------	-----------

kardiovaskulaarne suuremus (hinnatud millega:: kardiovaskulaarne suuremus)<sup>21</sup>

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
10	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	RCT kokku 77 917 pt, keskmine vanus 64 aastat, keskmine uurignuperiood 4,4 aastat. - 6273 koronaarsündmust, millest 2695 koronaarhaigusest tingitud surma ja 2276 müokardiinfarkti - 12001 MACE oomega-3 (eicosapentaenoic acid dose, 226-1800 mg/d) ei olnud olulist seost koronaarhaigusest tingitud surmadega h (rate ratio [RR], 0.93; 99% CI, 0.83-1.03; P = .05), mittefataalse müokardiinfarktidga (RR, 0.97; 99% CI, 0.87-1.08; P = .43) muu kardiaalse sündmusega (RR, 0.96; 95% CI, 0.90-1.01; P = .12); samuti puudus oluline seos lipiidprofili muutusega				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	IMPORTANT

**kardiovaskulaarne suremus<sup>22</sup>**

22 <sup>22</sup>	randomiseeritud uuringud	suur <sup>h</sup>	väike	väike	väike	puudub	metaanalüüs 22 uuringust, millest kõik on ravimfirma III/IV uuringud; 19 uuringut on normaalse neerufunktsiooniga patsientidel või G3a-G5; 5 uuringut kaasasid NAR patsiente.  Keskmise kuni kõrge väärtusega uuringute alusel atorvastatin 80 mg, simvastatin 20 mg päevas kombinatsioonis esetimiibiga 10 mg, simvastatiin 20 mg või ekvivalentse annuses fluvastatin, atorvastatin, rosuvastatin, pravastatin, lovastatiin vähendasid kardiovaskulaarseid sündmuseid G3a-G5 patsientidel.  OR: platseebo/atorvastatiin 80 mg/päevas/rosuvastatin,/simvastatiin - MACE vähenemine eGFR alla 60 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> : 0.35, 0.16...0.74; 0.50 0.26...0.92; and 0.67, 0.40...0.92.				⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE
------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	------------------	---------

**kardiovaskulaarne suremus (statiin vs platseebo) (hinnatud millega:: kardiovaskulaarne suremus, üldsuremus)<sup>16</sup>**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
19 <sup>16</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	19 RCT = 45 863 patsienti, eGFR uuritavatel alla 30 mL/min/1,73 m <sup>2</sup> 3 RCTs (Baigent 2005, Baigent 2011, Stegmayr, 2005)				⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
							Platseeboga võrreldes sekkumise mõju suuremusele: - pravastatin 40 mg (OR 0.75, 95% CrL 0.53–0.98) - platseeboga võrreldes mitte nähtav mõju: atorvastatin 10 mg (0.91, 0.58–1.40); atorvastatin 80 mg (0.92, 0.27–3.1); fluvastatin 40 mg (1.00, 0.57–1.80); rosuvastatin 10 mg (0.80, 0.47–1.10); simvastatin 40 mg (0.98, 0.48–1.90) - erinevus teiste tulemusnäitajate osas puudus (müokardiinfarkt, südamepuudulikkus, insult, hospitaliseerimine, perifeersete arterite haigus, kroonilise neeruhaiguse süvenemine) - platseeboga võrreldes kardiovaskulaarsete sündmuste riski vähenemine: atorvastatin 80 mg (OR 0.72, 95% CrL 0.52–0.98); fluvastatin 40 mg (0.67, 0.43–0.99); lovastatin 20 mg (0.37, 0.13–0.92); pravastatin 40 mg (0.67, 0.51–0.85); and simvastatin 40 mg (0.72, 0.55–0.92); kuid atorvastatin 10 mg (0.88, 0.62–1.2); rosuvastatin 10 mg (0.78, 0.52–1.1); and simvastatin 20 mg + ezetimibe 10 mg (0.88, 0.68–1.10) ei näidanud statistiliselt olulist erinevust					

**fibraadid vs statiinid (suremus) (järelkontroll: keskmine 16 nädalat; hinnatud millega:: lipoproteiinA)<sup>23</sup>**

16 <sup>23</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	suur <sup>i</sup>	väike	puudub	16 võrdlevat uuringut - 1388 uuritavat sobilikud metaanalüüsi kaasamiseks, jälgimine 8...24 - statiin vs fibraadid Lp(a) vähendamisel (WMD, -2.70 mg/dL; 95% CI, -4.56 to -0.84; P = 0.004)- kombinatsioonravi andis suurema efekti võrreldes monoterapiiaga - 5 uuringut näitasiud statiin + fibraadi eelist Lp(a) vähendamisel (WMD, -1.60 mg/dL; 95% CI, -2.93 to -0.26; P = 0.019)				⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE
------------------	--------------------------	-------	-------	-------------------	-------	--------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	--	------------------	---------

**oomega-3 vs statiinid (kardiovaskulaarne risk) (hinnatud millega:: kardiovaskulaarne risk, HDL, LDL, naastude paksus)<sup>24</sup>**



Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
8	randomiseeritud uuringud	suur <sup>1</sup>	väike	väike	väike	puudub	8 uuringut, mis hindasid ateroskleroosilist naastu (sh opti, line tomograafia, intravaskulaarne ultraheli ja CT-angiograafia.	Võrreldes statiinravi kombinatsioonraviga (statiin + oomega-3), kombineeritud ravi pidurdas naastu formeerumist: [SMD -0.36, 95% confidence interval (CI) -0.64 to -0.08, p = 0.01] ja sidekoestumist (SMD -0.40, 95% CI -0.68 to -0.13, p = 0.004).	⊕⊕⊕○	Keskmine	OLULINE	

**statiin vs statiin + esetimiib kõrvaltoimed<sup>25</sup>**

1 <sup>25</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	SHARP randomiseeritud uuring simvastatiin 20 mg/esetimiib 10 mg vs platseebo, jälgimine 6 kuujooksul ning registreeriti kõik SAEd, uuringus arvestatakse mitte-vaskulaarseid SAEsid.	- jälgimisperiood 4,9 aastat: üks mitte-vaskulaarne SAE oli 3551 [76.4%] simvastatin/ezetimibe rühmas vs 3537 [76.6%] placebo-rühmas; risk ratio [RR] 0.99, 95% confidence interval [CI] 0.95-1.04 - statistiliselt olulist erinevust, et kombinatsioonravi põhjustaks mitte-vaskulaarseid kõrvaltoimeid ei ole	⊕⊕⊕⊕	Kõrge	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	-------	---------

**statiin vs statiin + fenofibraat kõrvaltoimed (järelkontroll: keskmine 3,7 aastat; hinnatud millega:: kõrvaltoimed)<sup>26</sup>**

1	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	The Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes (ACCORD) - DM patsiendid kardiovaskulaarhaigusega (n=10,251), fenofibraat tovs platseebo lisatuna statiinile, jälgimisperiood 3,7 aastat + edasi 6,5 aastat ACCORDION raames.- 988 makroalbuminuuria, see vähenes (HR, 0.68; 95% CI, 0.59 to 0.77) - 954 kreatiniini suurenemine 2 x BP ravis ja düslipideemia ravis (HR, 1.64; 95% CI, 1.30 to 2.06 ja HR, 2.00; 95% CI, 1.61 to 2.49.). - 351 vajasis dialüüsi	süstooneBP <120 mm Hg ei mõjutanud küll oluliselt üldiseid neerutulemusi, kuid kui eGFR alla 60 mL/min71,73m2oli suurenenud risk eGFR vähenemiseks üle 30% (HR, 3.49; 95% CI, 2.44 to 5.10) ning lisaks oli 3 x AKI esinemissagedus, mis vajas haiglaravi (P<0.001).	⊕⊕⊕⊕	Kõrge	OLULINE
---	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------	-------	---------

**kardiovaskulaarsed sündmused, PSCK-inhibiitorid (KNH pt) (hinnatud millega:: kardiovaskulaarsed sündmused)<sup>27</sup>**

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
1 <sup>27</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>ODYSSEY - topeltpime platseebkontrollitud randomiseeritud kontrollitud uuring, 18 924 patsienti, kellel oli enne randomiseerimist 1-12 kuu jooksul äge koronaarsündroom.</p> <p>Keskmiselt eGFR 82.8 ± 17.6 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p> <p>VÄLJA JÄETI: (eGFR) &lt;30 mL/min/1.73 m<sup>2</sup></p> <p>36 kuud ravi: LDL-C vähenes 48.5% vs. placebo, aga ei mõjutanud eGFRi (P = 0.65). Alirocumab vähendas MACE eGFR ≥90 mL/min/1.73 m<sup>2</sup> (n = 7470; hazard ratio 0.784, 95% confidence interval 0.670–0.919; P = 0.003) ja eGFR 60...&lt;90 (n = 9326; 0.833, 0.731–0.949; P = 0.006), kuid mitte eGFR &lt; 60 (n = 2122; 0.974, 0.805–1.178; P = 0.784).</p> <p>Kõrvaltoimed seostusid süstekohaga ja erinevusi rühmade vahel ei olnud.</p>			⊕⊕⊕⊕ Kõrge		

LDL, PSCK-inhibiitorid (KNH pt) (hinnatud millega:: LDL)<sup>28</sup>

1 <sup>28</sup>	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>27,564 pt kokku uuringus, kuid 27,554 eGFR arvatatud;- 8,077, kellel oli eGFR ≥90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>- 15,034 eGFR 60 to &lt;90 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>- 4,443 eGFR &lt;60 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>), selahulgas ka KNH G3b 1,064 (30≤eGFR&lt;45) ja 208 KNH G4(eGFR &lt;30 ml/min/1.73 m<sup>2</sup>); kehvema neerufunktsiooniga inimestel rohkem HTN, DM, mittehemoraagilist insulti ja perifeerset arterite haigust; sagedamini anamneesis MI 48 nädalal võrreldes platseeboga EVOLOCUMAB rühmas vähenes LDL 58-59% kõikides rühmades.eGFR vähenemine sõltus pigem kardiovaskulaarsetest sündmustest kui PSCK ravi lisamisest võrreldes platseeboga.Kaplan-Meier: ≥50% eGFR vähenemine 30 kuu jooksul oli 0.5% evolocumabi ja 0.6% platseebo rühmas (p = 0.86).</p>			⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--	--	---------------	---------

fibraadid: kardiovaskulaarsed tüsistused (järelkontroll: keskmine 1 kuud; hinnatud millega:: kardiovaskulaarsed tüsistused)<sup>29</sup>

Tõendatuse astme hinnang							Uuritavate arv		Mõju		Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused	statiinravi, statiinravi + esetimiibravi	statiinravi + PCSK9 või statiinravi + oomega-3 rasvhappeid või statiinravi + fibraadid	Suhteline (95% CI)	Absoluutne (95% CI)		
19	randomiseeritud uuringud	suur <sup>h</sup>	väike	väike	suur <sup>h</sup>	puudub	19 randomiseeritud kontrollitud uuringud, kaasamise kriteeriumid heterogeensed, erinevad jälgimisperioodid: 10 nädalat kuni 2 kuud, mõõdukas kvaliteet; üldpopulatsiooni uuring- statiinid vs fibraadid: ei ole statistiliselt olulisi erinevusi kardiovaskulaarses suremuses (OR 2.35, 95% CI 0.94-5.86, I2 = 0%; ten studies, n = 2657; low certainty), suurtes kardiovaskulaarsetes uuringutes (OR 1.15, 95% CI 0.80-1.65, I2 = 13%; 19 studies, n = 7619; low certainty), lihasvalu (OR 1.32, 95% CI 0.95-1.83, I2 = 0%; ten studies, n = 6090; low certainty)- statiinidel esines vähem kõrvaltoimeid (OR 0.57, 95% CI 0.36-0.91, I2 = 0%; nine studies, n = 3749; moderate certainty) ja vähem kreatiniini suurenemist (OR 0.17, 95% CI 0.08-0.36, I2 = 0%; six studies, n = 2553; high certainty), esines rohkem transaminaaside suurenemist (OR 1.43, 95% CI 1.03-1.99, I2 = 44%; seven studies, n = 5225; low certainty).		⊕⊕○○ Madal	OLULINE		

**CI:** usaldusintervall; **HR:** ohumäär

### Selgitused

- mõõdetakse TAVi ja üle selle hinnatavase kardiovaskulaarse riski suurust
- clinical heterogeneity (popular characteristics, different schemes of lipid-lowering therapy, different followup)and the number of patients included in most of the studies was low, only 8 studeis in regression analysis
- kas suremust suurendavaks teguriks on düslipideemia või BMI?
- valikuline teatamine, mittetäielik tulemusnäitajate kogumine
- kroonilise neeruhaiguse patsiente pole kaasatud, valimis kriteeriumiks LDL ja kaasuvaid haiguseid pole kirjeldatud
- This study is funded by Sanofi and Regeneron Pharmaceuticals, Inc.
- 
- ravimfirmade sponsoreeritud uuringud, valikunihe kaasamise kriteeriumites
- kroonilise neeruhaigusega patsientide kaasamine
- valimi suur heterogeensus

### Viited

1. Stanifer JW, Charytan DM, White J, Lokhnygina Y, Cannon CP, Roe MT, Blazing MA. Benefit of Ezetimibe Added to Simvastatin in Reduced Kidney Function. *J Am Soc Nephrol*. 2017 Oct;28(10):3034-3043. doi: 10.1681/ASN.2016090957. Epub 2017 May 15. PMID: 28507057; PMCID: PMC5619955.; 2017.
2. Mihaylova B, Schlackow I, Herrington W, Lozano-Kühne J, Kent S, Emberson J, Reith C, Haynes R, Cass A, Craig J, Gray A, Collins R, Landray MJ, Baigent C. SHARP Collaborative Group. Cost-effectiveness of Simvastatin plus Ezetimibe for Cardiovascular Prevention in CKD: Results of the Study of Heart and Renal Protection (SHARP). *Am J Kidney Dis*. ; 2016.
3. Masson W, Lobo M, Siniawski D, Molinero G, Masson G, Huerín M, Nogueira JP. Role of non-statin lipid-lowering therapy in coronary atherosclerosis regression: a meta-analysis and meta-regression. *Lipids Health Dis*. ; 2020.
4. Kovarnik T, Mintz GS, Skalicka H, Kral A, Horak J, Skulec R, et al. Virtual histology evaluation of atherosclerosis regression during atorvastatin and ezetimibe administration: HEAVEN study. *Circ J*. 2012; 2012.
5. Hougaard M, Hansen HS, Thayssen P, Antonsen L, Junker A, Veien K, et al. Influence of ezetimibe in addition to high-dose atorvastatin therapy on plaque composition in patients with ST-segment elevation myocardial infarction assessed by serial: intravascular ultrasound with iMap: the OCTIVUS trial. *Cardiovasc Revasc Med*. ; 2017.
6. Nakajima N, Miyauchi K, Yokoyama T, Ogita M, Miyazaki T, Tamura H, et al. E. Effect of combination of ezetimibe and a statin on coronary plaque regression in patients with acute coronary syndrome: ZEUS trial (eZETimibe ultrasound study). *IJC Metab Endocr*. ; 2014.
7. Hibi K, Sonoda S, Kawasaki M, Otsuji Y, Murohara T, Ishii H, et al. Effects of Ezetimibe-statin combination therapy on coronary atherosclerosis in acute coronary syndrome. *Circ J* 2018;82:757–66.; 2018.
8. Tsujita K, Sugiyama S, Sumida H, Shimomura H, Yamashita T, Yamanaga K, et al. Impact of dual lipid-lowering strategy with Ezetimibe and atorvastatin on coronary plaque regression in patients with percutaneous coronary intervention: the multicenter randomized controlled PRECISE-IVUS trial. *J Am Coll Cardiol*. ; 2015.
9. Masuda J, Tanigawa T, Yamada T, Nishimura Y, Sasou T, Nakata T, et al. Effect of combination therapy of ezetimibe and rosuvastatin on regression of coronary atherosclerosis in patients with coronary artery disease. *Int Heart J*. ; 2015.
10. Nicholls SJ, Puri R, Anderson T, Ballantyne CM, Cho L, Kastelein JJP, et al. Effect of Evolocumab on progression of coronary disease in statin-treated patients: the GLAGOV randomized clinical trial. *JAMA*. 2016;316:2373–84.; 2016.
11. Ako J, Hibi K, Tsujita K, Hiro T, Morino Y, Kozuma K, et al. Effect of Alirocumab on coronary atheroma volume in Japanese patients with acute coronary syndrome- the ODYSSEY J-IVUS trial. *Circ J*. 2019;83:2025–33.. *Circ J*. ; 2019.
12. Ah YM, Jeong M, Choi HD. Comparative safety and efficacy of low- or moderate-intensity statin plus ezetimibe combination therapy and high-intensity statin monotherapy: A meta-analysis of randomized controlled studies. *PLoS One*; 2022.
13. Khan SU, Khan MU, Riaz H, Raggi P, Valavoor S, Khan MZ, Kołodziejczak M, Khan MS, Krupica T, Alkhouli M, Navarese EP. Meta-analysis of the Relation of Body Mass Index to Cardiovascular Outcomes in Patients Receiving Intensive Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering Therapy. *Am J Cardiol*. ; 2020.
14. Thomopoulos C, Skalis G, Michalopoulou H, Tsioufis C, Makris T. Effect of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Lowering by Ezetimibe/Simvastatin on Outcome Incidence: Overview, Meta-Analyses, and Meta-Regression Analyses of Randomized Trials. *Clin Cardiol*. ; 2015.
15. Qian LJ, Gao Y, Zhang YM, Chu M, Yao J, Xu D. Therapeutic efficacy and safety of PCSK9-monoclonal antibodies on familial hypercholesterolemia and statin-intolerant patients: A meta-analysis of 15 randomized controlled trials. *Sci Rep*. ; 2017.
16. Hwang, Seun Deuk MD, PhDa, Kim, Kipyoa, Kim, Yoon Jib, Lee, Seoung Wooa, Lee, Jin Hoc, \*, Song, Joon Hoa, \*. Effect of statins on cardiovascular complications in chronic kidney disease patients: A network meta-analysis. *Medicine*; 2020.
17. Moriarty PM, Thompson PD, Cannon CP, Guyton JR, Bergeron J, Zieve FJ, Bruckert E, Jacobson TA, Kopecky SL, Baccara-Dinet MT, Du Y, Pordy R, Gipe DA, . ODYSSEY ALTERNATIVE Investigators. Efficacy and safety of alirocumab vs ezetimibe in statin-intolerant patients, with a statin rechallenge arm: The ODYSSEY ALTERNATIVE randomized trial. *J Clin Lipidol*; 2015.
18. Navarese EP, Robinson JG, Kowalewski M, Kolodziejczak M, Andreotti F, Bliden K, Tantry U, Kubica J, Raggi P, Gurbel PA. Association Between Baseline LDL-C Level and Total and Cardiovascular Mortality After LDL-C Lowering: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. ; 2018.
19. Baigent C, Landray MJ, Reith C, Emberson J, Wheeler DC, Tomson C, Wanner C, Krane V, Cass A, Craig J, Neal B, Jiang L, Hooi LS, Levin A, Agodoa L, Gaziano M, Kasiske B, Walker R, Massy ZA, Feldt-Rasmussen B, Krairitichai U, Ophascharoensuk V, Fellström B, Holdaas H, Tesar V, Wiecek A, Grobbee D, de Zeeuw D, Grönhagen-Riska C, Dasgupta T, Lewis D, Herrington W, Mafham M, Majoni W, Wallendszus K, Grimm R, Pedersen T, Tobert J, Armitage J, Baxter A, Bray C, Chen Y, Chen Z, Hill M, Knott C, Parish S, Simpson D, Sleight P, Young A, Collins R, Investigators., SHARP. The effects of lowering LDL cholesterol with simvastatin plus ezetimibe in patients with chronic kidney disease (Study of Heart and Renal Protection): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2011; 2011.
20. Marston NA, Giugliano RP, Im K, Silverman MG, O'Donoghue ML, Wiviott SD, Ference BA, Sabatine MS. Association Between Triglyceride Lowering and Reduction of Cardiovascular Risk Across Multiple Lipid-Lowering Therapeutic Classes: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Randomized Controlled Trials. *Circulation*. 2019 ; 2019.

21. Aung T, Halsey J, Kromhout D, Gerstein HC, Marchioli R, Tavazzi L, Geleijnse JM, Rauch B, Ness A, Galan P, Chew EY, Bosch J, Collins R, Lewington S, Armitage J, Clarke R, Collaboration., Omega-3 Treatment, Trialists'. Associations of Omega-3 Fatty Acid Supplement Use With Cardiovascular Disease Risks: Meta-analysis of 10 Trials Involving 77 917 Individuals. . JAMA Cardiol. ; 2018.
22. Herrera-Gómez F, Chimeno MM, Martín-García D, Lizaraso-Soto F, Maurtua-Briseño-Meiggs Á, Grande-Villoria J, Bustamante-Munguira J, Alamartine E, Vilardell M, Ochoa-Sangrador C, Álvarez FJ.. Cholesterol-Lowering Treatment in Chronic Kidney Disease: Multistage Pairwise and Network Meta-Analyses. . Sci Rep. ; 2019.
23. Sahebkar A, Simental-Mendía LE, Watts GF, Serban MC, Banach M, Group., Lipid, and, Blood, Pressure, Meta-analysis, Collaboration, (LBPMC). Comparison of the effects of fibrates versus statins on plasma lipoprotein(a) concentrations: a systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. . BMC Med. ; 2017.
24. Fan H, Zhou J, Yuan Z.. Meta-Analysis Comparing the Effect of Combined Omega-3 + Statin Therapy Versus Statin Therapy Alone on Coronary Artery Plaques. . Am J Cardiol. ; 2021.
25. Reith C, Staplin N, Herrington WG, Stevens W, Emberson J, Haynes R, Mafham M, Armitage J, Cass A, Craig JC, Jiang L, Pedersen T, Baigent C, Landray MJ, Group., SHARP, Collaborative. Effect on non-vascular outcomes of lowering LDL cholesterol in patients with chronic kidney disease: results from the Study of Heart and Renal Protection. . BMC Nephrol. ; 2017.
26. Mottl AK, Buse JB, Ismail-Beigi F, Sigal RJ, Pedley CF, Papademetriou V, Simmons DL, Katz L, Mychaleckyj JC, Craven TE.. Long-Term Effects of Intensive Glycemic and Blood Pressure Control and Fenofibrate Use on Kidney Outcomes. . Clin J Am Soc Nephrol. ; 2018.
27. Tuñón J, Steg PG, Bhatt DL, Bittner VA, Díaz R, Goodman SG, Jukema JW, Kim YU, Li QH, Mueller C, Parkhomenko A, Pordy R, Sritara P, Szarek M, White HD, Zeiher AM, Schwartz GG, Investigators., ODYSSEY, OUTCOMES. Effect of alirocumab on major adverse cardiovascular events according to renal function in patients with a recent acute coronary syndrome: prespecified analysis from the ODYSSEY OUTCOMES randomized clinical trial. . Eur Heart J. ; 2020.
28. Charytan DM, Sabatine MS, Pedersen TR, Im K, Park JG, Pineda AL, Wasserman SM, Deedwania P, Olsson AG, Sever PS, Keech AC, Giugliano RP, Investigators., FOURIER, Steering, Committee, and. Efficacy and Safety of Evolocumab in Chronic Kidney Disease in the FOURIER Trial. . J Am Coll Cardiol. 2019 ; 2019.
29. Blais JE, Tong GKY, Pathadka S, Mok M, Wong ICK, Chan EW.. Comparative efficacy and safety of statin and fibrate monotherapy: A systematic review and meta-analysis of head-to-head randomized controlled trials. . PLoS One. ; 2021 .