

Küsimus:

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

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

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			

kroonilise neeruhaiguse süvenemine (diabeedipatsiendid) (järelkontroll: keskmine 2.3 aastat; hinnatud millega:: üldsuremus, lõppstaadiumi neerupuudulikkus, kreatiini kahekordistumine, kardiovaskulaarsed sündmused)¹

26 ^{1,a}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	10378 diabeedi ja albuminuuriaga osalejat. ACEI/ARB vs platseebo- võrreldes platseeboga ei vähendanud ravi ACE-inhibiitorite või ARB-dega üldsuremust ega CV-d.- ARB-d vähendasid 23% võrra ESRD riski (tõenäosusuhe 0,77, 95% CI 0,65–0,92), samas kui ACE inhibiitoreid ei seostatud ESRD vähenenud riskiga (0,69, 0,43–1,10)- ACE inhibiitorid ja ARB-d vähendasid seerumi kreatiniinitaseme kahekordistumise riski (0,60, 0,39–0,91 ACE inhibiitorite puhul; 0,75, 0,64–0,88 ARB-de puhul) + makroalbuminuuriaga või mikroalbuminuuriaga patsientide alarühmade analüüsid näitasid sarnaseid tulemusi.	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

hüperkaleemia (diabeedipatsiendid)²

1 ²	randomiseeritud uuringud	väike ^b	väike	väike	suur ^c	puudub	Hüperkaleemia (seerumi kaaliumisisaldus $\geq 6,0$ mEq/l) esines vastavalt 7,4%, 38,5% ja 51,9% platseebo-, losartaani- ja spironolaktoonirühmas osalejatest. Keskmine seerumi kaaliumisisaldus oli spironolaktooni puhul 5,0 mEq/l, losartaani puhul 4,7 mEq/l (P=0,05 versus spironolaktoon) ja 4,5 mEq/l platseebo puhul (P<0,001 versus spironolaktoon; P=0,03 versus losartaaniga). Seerumi kaaliumisisaldus > 4,5 mEq/l oli märkimisväärne risk hüperkaleemia tekkeks spironolaktooni rühmas (OR, 13,8; 95% CI, 2,1 kuni 92) ja mitteoluline risk oli hinnangulise GFR <45 ml/min 1,73 m ² kohta. OR, 4,3; 95% CI, 0,8 kuni 22,9).	⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE
----------------	--------------------------	--------------------	-------	-------	-------------------	--------	---	------------------	---------

albuminuuria vähenemine (diabeedipatsiendid) (järelkontroll: 8; hinnatud millega:: albuminuuria (U-alb/crea))³

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ³	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^d	puudub	Spironolaktoonravi ajal lisaks tavapärasele antihüpertensiivsele ravile RAS-i blokaatoritega vähenes albuminuuria keskmiselt 297,1 ± 437 mg/gCr 4 nädala jooksul ja 374,0 ± 504 mg/gCr pärast 8-nädalast ravi võrreldes platseeborühmaga. Erinevused spironalaktooni kombinatsiooni ja platseeborühma vahel pärast 4 nädala ja 8 nädala möödumist uuringu algusest olid 401,7 ± 108,9 mg/gCr (P = 0,003) ja 519,7 ± 129,4 mg/gCr (P = 0,001) vastavalt Tukey-Krameri mitmekordse võrdluse testiga.	⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE

ALDOSTEROONI ANTAGONISTID vs platseebo või standardravi - kroonilisele neeruhaigus (hinnatud millega:: NAR)

2 ⁴	randomiseeritud uuringud	suur ^e	suur ^f	väike	suur ^f	puudub	Alsosterooni antagonistide liitmisel tavaravile ei ole kroonilisele neerupuudulikkusele arvestatavaid mõjusid. RR 3,00; 95% CI 0,33 . 27,65	⊕○○○ Väga madal	OLULINE
----------------	--------------------------	-------------------	-------------------	-------	-------------------	--------	--	--------------------	---------

aldosterooni antagonistid vs platseebo või standardravi - üldsuremus (järelkontroll: mediaan 3 kuud; hinnatud millega:: surmsündmus)⁴

3 ⁴	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	suur ^e	puudub	3 uuringut, 421 patsienti; RR 0,58, 95% CI 0,10 . 3,50	⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------------------	--------	--	------------------	---------

aldosterooni antagonistid + standardaravi: proteinuuria, eGFR vähenemine, hüperkaleemia

11 ⁵	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	11 RCT uuringut (991 patsienti). Võrreldes angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitorite (ACEi) ja/või angiotensiini retseptori blokaatorite (ARB) pluss platseeboga, vähendas 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) ja BP. See ei tähendanud GFR-i paranemist (WMD -0,70 ml/min/1,73 m(2), 95% CI -4,73, 3,34). Hüperkaleemia risk suurenes oluliselt mitteselektiivse AA lisamisel ACEi-le ja/või ARB-le (suhteline risk 3,06, 95% CI 1,26, 7,41). Kahes uuringus põhjustas selektiivse AA lisamine ACEi-le 24-tunnise proteinuuria täiendava vähenemise, ilma et see mõjutaks BP-d ja neerufunktsiooni. Andmed kardiovaskulaarsete tulemuste, pikaajaliste neerukahjustuste ja suremuse kohta ei olnud üheski uuringus kättesaadavad.	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

kroonilise neeruhaiguse süvenemine (hinnatud millega:: eGFR vähenemine, UACR)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
6 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	Kaasati kuus randomiseeritud kontrollitud uuringtu, kokku 15 047 patsienti, fineroenooni toime kombinatsioonravis. Esmased tulemusnäitajad liittulemuses GFR püsiv \geq 40% või 50% langus baasväärtusest, seerumi kreatiniini algtaseme kahekordistumine, lõppstaadiumis neeruhaigus, sellest tingitud surm - finerenoon vähendas oluliselt riski neerupuudulikkuse liittulemust sh neerusurma (HR 0,83 [95% CI 0,75–0,91]; p = 0,000, madal kvaliteet) - neerukahjustus või eGFR-i süvenemine (9 RCT) katsed, HR 0,80 [95 % CI 0,51–1,26], p = 0,338, heterogeensus, madal kvaliteet, lisatabel 2)- äge neerukahjustus (3 katset, HR 0,95 [95 % CI 0,79–1,14], p = 0,552, heterogeensus. mõõdukas kvaliteet)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE

südamepuudulikkus, kardiovaskulaarne surm

4 ⁶	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	4 RCT, 14 849 patsienti; - kardiovaskulaarsete sündmuste vähenemine MRA grupis 14% (HR 0,86 [95% CI 0,78–0,94], p = 0,002; mõõdukas kvaliteet,) - 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%; 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 %; joonis 3; keskmine kvaliteet)	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	------------

südamepuudulikkus kroonilise neeruhaigusega patsiendile (komposiittulemusnäitaja) (järelkontroll: mediaan 2.6 aastat; hinnatud millega:: kardiovaskulaarsed sündmused)

1 ⁷	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	randomiseeritud kontrollitud uuring, topeltpime; 5674 patsienti, kellest 45.9% oli kardiovaskulaarne haigus olemas - finerenoon vähendas platseeboga võrreldes kardiovaskulaarse koondtulemuse riski (riskisuhe, 0,86 [95% CI, 0,75–0,99]; P = 0,034) - hüperkaleemiaga seotud püsiva ravi katkestamise esinemissagedus oli madal (2,3% finerenooniga võrreldes 0,8% platseeboga SVH-ga patsientidel ja 2,2% finerenooni ja 1,0% platseebo puhul patsiendid, kellel ei ole SVH).	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

proteinuuria (järelkontroll: vahemik 8 nädalat kuni 52 nädalat; hinnatud millega:: UACR)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
19 ⁸	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>randomiseeritud kontrollitud uuringud, 1646 patsienti; -</p> <p>NB! heterogeenne</p> <p>- ühes uuringus võrreldi ACE-I ja ARB-d (või platseebot) ja spironolaktoon (või platseebo), (kokku neli rühma) [37]- teine võrdles kahte Eplerenooni annust platseebo, (kokku kolm rühma) [38]. - neljateistkümnes uuringus (889 patsienti) võrreldi spironolaktoonipluss ACE-I või ARB ainult ACE-I või ARB-ga;</p> <p>- viies uuringus (757 patsienti) võrreldi Eplerenone pluss ACE-I või ARB kuni ACE-I või ARB üksi</p> <p>- üks katse keskendus kolmekordsele RAS-i blokaad vs kahekordne RAS-blokaad</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) - MRA lisamine ACE-I-le ja/või ARB-le tõi kaasa sarnase muutuse eGFR-is (-2,7 ml/min/1,73 m²) ja CrCl-s (-2,5 ml/min) võrreldes ainult ACE-I ja/või ARB-ga, kusjuures nende vahel oli vähe heterogeensust. hõlmasid vastavalt uuringurühmad (I₂ = 0 %, P = 0,696 ja I₂ = 0 %, P = 0,727)</p>	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE

proteinuuria DMII patsientidel (hinnatud millega:: UACR)⁹

8 ⁹	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>8 randomiseeritud kontrollitud uuringut, 14450 patsienti. KNH ja T2D-ga patsientidel on uriini albumiini ja kreatiini 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) täheldati mittesteroidsete MRA-de puhul platseeboga võrreldes; tõsiste kõrvaltoimete esinemissageduses 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; massihävituse relvad 3,11, 95% CI 0,544 kuni 5676, p = 0,021).</p>	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	KRIITILINE
----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

suremus/kardiovaskulaarsed sündmused (AKEI/ARB + spironolaktoon vs platseebo) (järelkontroll: keskmine 48 kuud)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
1 ¹⁰	randomiseeritud uuringud	suur ^e	väike	suur ^h	väike	puudub	RCT 81 patsienti, kes said losartaani 100 mg päevas ja spironolaktoonis 25 mg päevas või kes said losartaani 100 mg üksip Võrreldes platseeboga vähenes uriini albumiini ja kreatiini suhe 34,0% (95% CI, -51,0%, -11,2%, P = 0,007) spironolaktooni saanud rühmas ja 16,8% (95% CI, -37,3). %, +10,5%, P = 0,20) losartaanile määratud rühmas.	⊕⊕○○ Madal	OLULINE

kroonilise neeruhaiguse progresseerumine (AKEI/ARB + spironolaktoon vs platseebo)

2 ^{10,11}	randomiseeritud uuringud	suur ⁱ	väike	suur ^j	väike	puudub	RCT 24 patsienti, vaatlusperioodi jooksul ei täheldatud kummaski rühmas olulisi muutusi keskmises vererõhus, glomerulaarfiltratsiooni kiiruses, kreatiini, albumiini ja plasma aldosterooni kontsentratsioonis. U-Prot/U-Cr (mg/mg Cr) vähenes 1. rühmas 2,43 +/- 4,85-lt algtasemel 1,66 +/- 3,51-ni kuuendal kuul (p = 0,003).	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
--------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------------------	-------	--------	--	---------------	---------

proteinuuria (AKEI/ARB + spironolaktoon vs platseebo)

10 ^{11,12,13,14,15,16,17,18,19,20}	randomiseeritud uuringud	suur ^e	väike	väike	väike	puudub	Cochrae võrdlus randomiseeritud kontrollitud uuringutest, kus kokku osales 299 patsienti (uuringute valim 12-83 patsienti), hinnati AKEIARB ja spironolaktooni kombinatsiooni võrdluses monoterapiaga; MDR, 95% CI -0,61 (1,08; -0,13) kombinatsiooniterapia kasuks.	⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE
---	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	--	------------------	---------

eGFR vähenemine (AKEI/ARB + spironolaktoon)

9 ^{10,11,14,15,16,18,19,20}	randomiseeritud uuringud	suur ^e	väike	väike	väike	puudub	Cochrane võrdlus randomiseeritud kontrollitud uuringud 267 patsienti, AKEI/ARB + spironolaktoon vs monoterapia, eGFR vähenemine MDR, 95% CI -2,55 (-5,61, 0,51)	⊕⊕⊕○ Keskmine	OLULINE
--------------------------------------	--------------------------	-------------------	-------	-------	-------	--------	---	------------------	---------

hüperkaleemia (AKEI/ARB + spironolaktoon vs monoterapia) (hinnatud millega:: seerumi kaalium)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
10 ^{10,11,13,14,16,17,18,19,20,21}	randomiseeritud uuringud	suur ^e	väike	väike	väike	puudub	<p>Cochrane analüüsi kaastat 3 randomiseeritud kontrollitud uuringut, üheselt risk kombinatsioonravi puhul hüperkaemiaks, Bianchi 2006 4/83 vs 2/82 RR 95% CI 7.96% 1.98[0.37,10.49] Chrysostomou 2006 3/21 vs 0/20 2.63% RR 95% CI 6.68[0.37,121.71] CRIBS II Study 2009 9/56 vs 2/56 10.04% RR 95% CI 4.5[1.02,19.9]</p> <p>Furumatsu 2008 2/15 vs 0/15 2.54% 5[0.26,96.13]</p> <p>Guney 2009 1/15 vs 0/15 2.27% 3[0.13,68.26]</p> <p>Mehdi 2009 14/27 vs 10/27 59.31% 1.4[0.76,2.58]</p> <p>Rossing 2005 1/21 vs 0/20 2.24% 2.86[0.12,66.44]</p> <p>Schjoedt 2005 1/22 vs 0/20 2.24% 2.74[0.12,63.63]</p> <p>Schjoedt 2006 1/20 vs 1/20 3.04% 1[0.07,14.9]</p> <p>Tylicki 2008 2/9 vs 0/9 2.62% 5[0.27,91.52]</p> <p>van den Meiracker 2006 5/29 vs 1/30 5.1% 5.17[0.64,41.63]</p> <p>Total (95% CI) 318 vs 314 100% 2[1.25,3.2]</p>	⊕⊕⊕○ Keskmine	IMPORTANT

proteinuuria vähenemine (eplerenoon + ACEI/ARB vs monoterapia) (hinnatud millega:: UACR)

6 ^{22,23,24,25,26,27}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>Boesby 2011: albuminuria was significantly lower during the add-on eplerenone period as compared with the control period with a 22% (95% CI 14 to 28, P < 0.001), lower excretion. The mean 24 h excretion was 1481 mg (95% CI 1192 to 1840) during the control period and 1163 mg (95% CI 921 to 1468) during add-on eplerenone. Cohen 2010: urine protein excretion (g/24 h) was reduced by 1.04 ± 0.4 in the eplerenone and by 0.32 ± 0.2 in the ACEi plus ARB group Epstein 2002: UAE was reduced by 74% in the eplerenone and by 45% in the control group Epstein 2006; eplerenone plus ACEi versus ACEi Eplerenone treatment significantly reduced albuminuria from baseline as early as week 4 and continued throughout weeks 8 and 12. ACEi treatment did not result in any significant decrease from baseline in albuminuria Haykal 2007: Eplerenone treatment reduced proteinuria after 4 weeks. The effect continued throughout weeks 8 and 12 (P < 0.001)</p>	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	EBAOLULINE
--------------------------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	------------

hüperkaleemia: eplerenoon + ACEI/ARB vs ACEI/ARB (hinnatud millega:: seerumi kaalium)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
2 ^{22,27}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	2 randomiseeritud kontrollitud uuringut, hüperkaleemiat esines eplerononooni grupis vastavalt 8/167 ja 12/171 sündmust; RR 1.62 95% CI (0,66...3,95) ehk ACEI/ARB kasutamisel monoterapiana on risk väiksem	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE

hospitaliseerimine hüperkaleemia tõttu (järelkontroll: keskmine 3 aastat)

1 ²⁸	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	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) Hüperkaleemias 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.	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE
-----------------	--------------------------	-------	-------	-------	-------	--------	---	---------------	---------

eGFR vähenemine MRA ravi foonil (hinnatud millega:: eGFR)

1 ²⁹	jälgimisuuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	141 patsienti, 3 aastat keskmised eGFR muutused olid vaatlusperioodil vahemikus 57,2 ± 1,64 ml/min/1,73 m ² kuni 58,0 ± 1,84 ml/min/1,73 m ² ja aastane eGFR muutus selles kroonilise neeruhaiguse kohordis oli –1,64 ml/min/1,73 m ² /1,73 m ² . /aasta. Maksimaalne aastane tõus oli 8,71 ml/min/1,73 m ² /aastas ja maksimaalne aastane langus oli – 9,32 ml/min/1,73 m ² /aastas.	⊕⊕○○ Madal	OLULINE
-----------------	------------------	-------	-------	-------	-------	--------	--	---------------	---------

eGFR vähenemine MRA kombinatsioonraviga (hinnatud millega:: eGFR)

Tõendatuse astme hinnang							Mõju	Tõendatuse aste	Olulisus
Uuringute arv	Uuringukavand	Nihke tõenäosus	Tõenduse ebakõla	Tõenduse kaudsus	Tõenduse ebatäpsus	Muud kaalutlused			
7 ^{29,30,31,32,33,34,35}	randomiseeritud uuringud	väike	väike	väike	väike	puudub	<p>1) Morales et al. - 2015. aasta kontrollitud kliiniline uuring - 71 patsiendit, kellel on püsiv proteiinuuria >1 g/24 h ja kellel on mis tahes neeruhaigus, keda on ravitud ACEI, ARB või nende kombinatsiooniga üle 6 kuu - spironolaktoon – ebaoluline paranemine</p> <p>2) Kato jt. 2015. aasta mitmekeskuseline, randomiseeritud kliiniline uuring, 52 II tüüpi diabeedi ja diabeetilise nefropaatiaga patsiendid vanuses 30–70 aastat, eGFR >30 ml/min/1,73 m² - spironolaktooni-eGFR langus</p> <p>3) Alexandrou et al. 2019 metaanalüüs 2767 diabeetilise nefropaatiaga patsiendid, mittediabeetilise proteiinuurilise kroonilise kroonilise neeruhaigusega patsiendid, resistentse hüpertensiooni ja suhkurtõvega patsiendid, hüpertensiooni ja albuminuuriaga patsiendid - spironolaktoon, eplerenoon, kanrenoon, finerenoon - eGFR vähenemine</p> <p>4) Bakris et al. 2020 randomiseeritud, topelpime, platseebokontrolliga, mitmekeskuseline kliiniline uuring – 5674 täiskasvanud patsienti, kellel on 2. tüüpi suhkurtõbi ja krooniline neeruhaigus, keda raviti ACEI või ARB-ga maksimaalses annuses – finerenoon - eGFR vähenemine</p> <p>5) Ito et al. 2020. aasta mitmekeskuseline, randomiseeritud, topelpime uuring - 449 II tüüpi diabeedi ja hüpertensiooniga patsiendid, kellel on UACR 45 kuni <300 mg/g – eGFR vähenemine</p> <p>6) Minakuchi jt. [30] 2020 randomiseeritud kontrollitud uuringus 141 patsienti, kellel oli 2. ja 3. staadiumis kroonilise neeruhaigus, kelle aldosterooni kontsentratsioon plasmas oli >15 ng/dl eplerenooni - eGFR muutusteta</p> <p>7) Sun et al. 2017. aasta metaanalüüs 1786 II tüüpi diabeediga patsienti, keda raviti ACEI/ARB-ga üks või MRA ja ACEI/ARB koosmanustamine spironolaktoon, eplerenoon, finerenone - eGFR ei paranenud</p>	⊕⊕⊕⊕ Kõrge	OLULINE

CI: usaldusintervall

Selgitused

a. 26 randomiseeritud kontrollitud uuringut: 20 AKEIde kaasatusega ning 6 ARBie kaasatusega

b. testiti hüpoteesi, et võrreldes platseeboga vähendaks ARB või MRB lisamine lisinopriilile (80 mg päevas) albuminuriat 30%. Kaasamise kriteeriumid olid vanus > 18 aastat, suhkurtõbi, süstoolne vererõhk istumisasendis ≥ 130 mmHg või ravitud süstoolne vererõhk <130 mmHg ja anamneesis hüpertensioon ning uriini albumiini ja kreatiini suhe (UACR) > 300 mg/g, hoolimata AKE-st. inhibeerimine > 3 kuud. Välistamiskriteeriumid olid

seerumi kreatiniinisaldus > 3,0 mg/dl naistel ja > 4,0 mg/dl meestel; sekundaarne hüpertensioon; seerumi kaaliumi algväärtus > 5,5 mekv/l; hemoglobiin A1c > 11%; hiljutine insult, müokardiinfarkt või koronaarne revaskularisatsioon; südamepuudulikkuse; ja eeldatav neeruasendusravi vajadus 1 aasta jooksul.

c. väike valim = 80 patsienti; uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli tõsine neeruhaigus või hüperkaleemia kaasamise (run-in) perioodil

d. väike valim = 52 patsienti: 49 patsienti lõpetas uuringu ja kaasati statistilisse analüüsi

e. väike valim:

f. väike valim: Mehdi 2009: 27 patsienti ja Guney 15 patsienti, detection bias, muu

g. väike valim, 81 patsienti

h. järeldus albuminuuria süvenemisest kui kroonilise neeruhaiguse süvenemisest koos kardiovaskulaarse riski suurenemisega; suremust otseselt tulemusnäitajates ei olnud

i. väike valim 24 patsienti

j. uuringu hinnang lähtus fibroosist, kui kroonilise neeruhaiguse tunnusest; kreatiniini suurenemine vs ESKD

Viited

1. Wang K, Hu J, Luo T, Wang Y, Yang S, Qing H, Cheng Q, Li Q. Effects of Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin II Receptor Blockers on All-Cause Mortality and Renal Outcomes in Patients with Diabetes and Albuminuria: a Systematic Review and Meta-Analysis. . *Kidney Blood Press Res*; 2018 .
2. Van Buren PN, Adams-Huet B, Nguyen M, Molina C, Toto RD. Potassium handling with dual renin-angiotensin system inhibition in diabetic nephropathy. . *Clin J Am Soc Nephrol*; 2014.
3. Kato S, Maruyama S, Makino H, Wada J, Ogawa D, Uzu T, Araki H, Koya D, Kanasaki K, Oiso Y, Goto M, Nishiyama A, Kobori H, Imai E, Ando M, Matsuo S. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. . *Clin Exp Nephrol*. 2015 Dec;19(6):1098-106. doi: 10.1007/s10157-015-1106-2. Epub 2015 Mar 21. PMID: 25795029; PMCID: PMC4577308.; 2015.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. Currie G, Taylor AH, Fujita T, Ohtsu H, Lindhardt M, Rossing P, Boesby L, Edwards NC, Ferro CJ, Townend JN, van den Meiracker AH, Saklayen MG, Oveisi S, Jardine AG, Delles C, Preiss DJ, Mark PB. Effect of mineralocorticoid receptor antagonists on proteinuria and progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis. *BMC Nephrol*; 2016.
9. 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.
10. 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.
11. 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.
12. Zheng, Hongfang & Qiu, Hong & Liu, Xinyan. Clinical investigation of combined therapy with benazepril and spironolactone in diabetic nephropathy. *Pharmaceutical Care and Research*.; 2011.
13. 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.
14. 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.
15. Saklayen MG, Gyebi LK, Tasosa J, Yap J. Effects of additive therapy with spironolactone on proteinuria in diabetic patients already on ACE inhibitor or ARB therapy: results of a randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover trial. *J Investig Med*.; 2008.

16. 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.
17. 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.
18. 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.
19. 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.
20. 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.
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. Epstein M, Williams GH, Weinberger M, Lewin A, Krause S, Mukherjee R, Patni R, Beckerman B. Selective aldosterone blockade with eplerenone reduces albuminuria in patients with type 2 diabetes. *Clin J Am Soc Nephrol.* ; 2006.
23. 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 [abstract no: SAP075]. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2007.
24. Lene Boesby, Thomas Elung-Jensen, Tobias Wirefeldt 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.
25. 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.
26. 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.
27. 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.
28. 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 ;
29. Minakuchi H, Wakino S, Urai H, Kurokuchi A, Hasegawa K, Kanda T, Tokuyama H, Itoh H. The effect of aldosterone and aldosterone blockade on the progression of chronic kidney disease: a randomized placebo-controlled clinical trial. *Sci Rep.* ; 2020.
30. Morales E, Gutiérrez E, Caro J, Sevillano A, Rojas-Rivera J, Praga M. Beneficial long-term effect of aldosterone antagonist added to a traditional blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system among patients with obesity and proteinuria. *Nefrología.* 2015 Nov-Dec;35(6); 2015.
31. Kato S, Maruyama S, Makino H, Wada J, Ogawa D, Uzu T, Araki H, Koya D, Kanasaki K, Oiso Y, Goto M. Anti-albuminuric effects of spironolactone in patients with type 2 diabetic nephropathy: a multicenter, randomized clinical trial. *Clinical and experimental nephrology.* ; 2015.
32. Alexandrou ME, Papagianni A, Tsapas A, Loutradis C, Boutou A, Piperidou A, Papadopoulou D, Ruilope L, Bakris G, Sarafidis P. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists in proteinuric kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Hypertens.*; 2019.
33. Bakris GL, Agarwal R, Anker SD, Pitt B, Ruilope LM, Rossing P, Kolkhof P, Nowack C, Schloemer P, Joseph A, Filippatos G, Investigators. FIDELIO-DKD. Effect of Finerenone on Chronic Kidney Disease Outcomes in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med.* ; 2020.
34. Sun LJ, Sun YN, Shan JP, Jiang GR. Effects of mineralocorticoid receptor antagonists on the progression of diabetic nephropathy. *J Diabetes Investig.* ; 2017.
35. Ito S, Itoh H, Rakugi H, Okuda Y, Yoshimura M, Yamakawa S. Double-Blind Randomized Phase 3 Study Comparing Esaxerenone (CS-3150) and Eplerenone in Patients With Essential Hypertension (ESAX-HTN Study). *Hypertension*; 2020.