



KROONILISE NEERUHAIGUSE ENNETUS JA KÄSITLUS

Eesti ravijuhend

RJ-N/16.1-2017

Ravijuhendi töörühma liikmed

Merike Luman (juhataja)	Nefroloog, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Nefroloogide Selts
Mai Rosenberg	Nefroloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; professor, Tartu Ülikool; Eesti Nefroloogide Selts
Madis Ilmoja	Nefroloog, AS Lääne-Tallinna Keskhaigla; Eesti Nefroloogide Selts
Ruth Kalda	Perearst, OÜ Ülikooli perearstikeskus; professor, Tartu Ülikool; Eesti Perearstide Selts
Galina Zemtsovskaja	Laboriarst, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti LaborimeditSiini Ühing
Ly Anton	Kardioloog, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Kardioloogide Selts
Mart Roosimaa	Endokrinoloog, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Tartu Ülikooli bio- ja siirdemeditSiini instituut
Kersti Ivanova	Õde, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Varje Mantsik	Õde, AS Lääne-Tallinna Keskhaigla
Jaanika Alak	Patsientide esindaja
Triin Habicht (kuni veebruar 2015)	Tervishoiuosakonna juhataja, Eesti Haigekassa
Kersti Esnar (alates märts 2015)	Ravikindlustushüvitiste osakonna juhataja, Eesti Haigekassa

Ravijuhendi sekretariaadi liikmed

Kadri Telling (juhataja)	Nefroloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Nefroloogide Selts
Kadri Lilienthal	Nefroloog, SA Põhja-Eesti Regionaalhaigla; Eesti Nefroloogide Selts
Jana Uhlinoval	Nefroloog, SA Tartu Ülikooli Kliinikum; Eesti Nefroloogide Selts
Liisi Leis	Arst-resident nefroloogia alal; Eesti Nefroloogide Selts
Annika Adoberg	Arst-resident nefroloogia alal; Eesti Nefroloogide Selts
Tiina Mark	Operatsiooniõde, SA Tartu Ülikooli Kliinikum
Keili Kõlves	Tervishoiuspetsialist, Eesti Haigekassa
Anna Vesper	Metoodiline tugi

Soovituslik viitamine: Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitus, RJ-N/16.1-2017 Ravijuhendite nõukoda. 2017.

Otsingusõnad: krooniline neeruhaigus, krooniline neerupuudulikkus, äge neerukahjustus, äge neerupuudulikkus, albuminuuria, proteiinuuria, eGFR, glomerulaarfiltratsiooni kiirus, predialüüs, ravijuhend, tervishoid, kvaliteet.

© Eesti Haigekassa 2017
Lastekodu 48, Tallinn 10144

www.ravijuhend.ee
info@haigekassa.ee

ISBN 978-9949-585-18-2

Kroonilise neeruhaiguse ennetus ja käsitus

Eesti ravijuhend



RJ-N/16.1-2017

Ravijuhend on valminud vastavalt Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatule (www.ravijuhend.ee).


Teadusliku tõenduse kvaliteet (Balshem 2011)

Kõrge	Võib olla väga kindel, et interventsiooni tegelik mõju on väga lähedane uuringutes antud hinnangutele.
Mõõdukas	Võib olla mõõdukalt kindel, et interventsiooni tegelik mõju on lähedane uuringutes antud hinnangutele, kuid see võib ka oluliselt erineda.
Madal	Ei saa olla kindel interventsiooni mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju võib hinnangutest oluliselt erinev olla.
Väga madal	Ei saa üldse kindel olla interventsiooni mõjule antud hinnangutes, tegelik mõju on tõenäoliselt hinnangutest oluliselt erinev.

Soovituse tugevus ja suund (Guyatt 2008)

Tugev soovitus teha	Soovituse tugevus peegeldab seda, kui kindel võib olla, et interventsioonist saadav kasu ületab võimaliku kahju.
Soovitus pigem teha	Soovituse tugevuse määravad järgmised tegurid: <ul style="list-style-type: none"> - soovitud ja soovimatu toime vahelise erinevuse suurus; - teadusliku tõenduse kvaliteet; - patsientide eelistuste varieeruvuse määr; - ressursikulu.
Soovitus pigem mitte teha	Tugev soovitus antakse, kui on kindel, et enamasti hästi informeeritud patsiente otsustaksid kõnealuse interventsiooni kasuks.
Tugev soovitus mitte teha	Nõrga soovitus puhul on ette näha, et patsiendi suhtumine sekkumise valikusse sõltub isiklikest väärtustest ja eelistustest, ning arst peab olema kindel, et neid on arvestatud. Tugev soovitus on väljendatud sõnadega „tehke, kasutage“, nõrk soovitus väljenditena „võib teha, kaaluge tegemist“.

Hea tava suunised

	Ravijuhend sisaldab suuniseid, mis põhinevad ravijuhendi tööühma liikmete kliinilisel kogemusel, ja mis võivad olla praktikas abiks prima ravitulemuse saamisel.
---	--

Sisukord

Lühendid	6
Mõisted	7
Sissejuhatus	11
Ravijuhendi soovitused	13
Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõtetega	20
Kroonilise neeruhaiguse varajane avastamine	20
Kroonilise neeruhaigusega patsientide eluviisi nõustamine	26
Südame ja veresoonkonna haiguste riski hindamine kroonilise neeruhaigusega patsientidel	29
Kroonilise neeruhaigusega patsientide jälgimine	30
Krooniline neeruhaigus ja ravimid	38
Metformiin	38
Mittesteroidsed põletikuvastased ained	39
Antiagregandid	43
Digoksiin	44
Statiinid	45
Aminoglükosiidid	47
D-vitamiin ja krooniline neeruhaigus	48
Radioloogilised uuringud kroonilise neeruhaigusega patsientidel	49
Patsiendi suunamine erialaspetsialisti (nefroloogi) vastuvõtule	51
Kroonilise neeruhaigusega patsientide predialüüsi käsitus	53
Ravijuhendi koostamine	57
Lisa 1. Sõelumine kroonilise neeruhaiguse suhtes ja kroonilise neeruhaiguse diagnoosimine	60
Lisa 2. Kroonilise neeruhaiguse klassifikatsioon	61
Modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist (3)	
Lisa 3. Kroonilise neeruhaiguse progresseerumine eGFR-i ja albuminuuria alusel Modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist (3)	62
Lisa 4. SCORE-tabel. 10 aasta SVH surma risk Euroopa suure riskiga piirkondades (sh Eestis) arvestatuna soo, vanuse, süstoolse vererõhu, üldkolesterooli ja suitsetamisharjumuste järgi	63
Lisa 5. Kroonilise neeruhaigusega patsiendi suunamine nefroloogi vastuvõtule	64
Modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist (3)	
Kasutatud kirjandus	65

Lühendid

A1–A3	Kroonilise neeruhaiguse raskusaste vastavalt albumiini ja kreatiniini suhtele uriinis (vt lisa 2)
AGREE	Ravijuhendite hindamise tööriist (<i>Appraisal of Guidelines Research and Evaluation Instrument</i>)
ACEI	Angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor
ARB	Angiotensiin 1 (AT1) retseptorite blokaator
CKD-EPI	Valem hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse arvutamiseks (<i>Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation</i>)
CysC	Tsüstiin C
eGFR	Hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (<i>Estimated Glomerular Filtration Rate</i>)
ESRD	Lõppstaadiumi neerupuudulikkus või terminaalne neerupuudulikkus (<i>End Stage Renal Disease</i>)
G1–G5	Kroonilise neeruhaiguse raskusaste vastavalt hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni väärtusele (vt lisa 2)
GRADE	Soovituste määramise, hindamise ja koostamise liigtussüsteem, GRADE-meetod (<i>Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation System</i>)
Hb	Hemoglobiin
HbA1c	Glükoheemoglobiin
KA	Kontrastaine
KA nefropaatia	Kontrastainest põhjustatud nefropaatia, kontrastnefropaatia
KDIGO	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i>
KHA-CARI	<i>The Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment</i>
KMI	Kehamassiindeks (kg/m ²)
KNH	Krooniline neeruhaigus
LDL-Chol	LDL-kolesterool
MDK	Multidistsiplinaarne käsitus (<i>Multidisciplinary care</i>)
MDRD	Valem hinnangulise glomerulaarfiltratsiooni kiiruse arvutamiseks (<i>Modification of Diet in Renal Disease equation</i>)
MeSH	USA Meditsiiniarahvusraamatukogu meditsiiniliste ainevaldkondade märksõnad (<i>Medical Subject Headings, U.S. National Library of Medicine</i>)
MRA	Mineralokortikoidide retseptorite antagonist
MSPVA	Mittesteroidne põletikuvastane aine
NAR	Neeruasendusravi – hemodialüüs, peritoneaaldialüüs, neerusiirdamine
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence, UK</i>
PICO	PICO-meetod: patsient/sihtrühm-sekkumine-võrdlus-tulemusnäitaja (<i>Patient/Population-Intervention-Comparison-Outcome</i>)
RAAS	Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteem
RCT	Randomiseeritud kontrollitud uuring (<i>Randomised Controlled Trial</i>)
SIGN	<i>Scottish Intercollegiate Guidelines Network</i>
S,P-Crea	Kreatiniin seerumis/plasmas
SVH	Südame ja veresoonehaigused
U-Alb/U-Crea	Albumiini ja kreatiniini suhe uriinis
U-Prot/U-Crea	Valgu ja kreatiniini suhe uriinis
WHO	Maailma Terviseorganisatsioon (<i>World Health Organization</i>)

Mõisted

Alkoholi tarvitamine väikese riski piirides	<p>Alkohoolse joogi tarvitamine koguses, mille puhul tervisekahju ja alkoholisõltuvuse tekke tõenäosus on väike. S.o meestel vähem kui neli alkoholiühikut päevas ja vähemalt kolm alkoholivaba päeva nädalas ning naistel vähem kui kaks alkoholiühikut päevas ja vähemalt kolm alkoholivaba päeva nädalas. Üks alkoholiannus võrdub alkohoolse joogi kogusega, mis sisaldab 10 g absoluutset alkoholi ehk ühe alkoholiühiku.</p> <p>Alkoholiühik = joodud alkohoolse joogi kogus (liitrit) x joogi kangus (etanooli protsent) x 0,789.</p> <p>Rohkem kui kahe ühiku tarvitamine päevas suurendab paljude elundkondade haigestumise riski, olemasoleva psüühikahäire puhul sõltuvuse riski.</p>
Asümptomaatiline hüperurikeemia	Seerumi kusihappe taseme tõusmine (üle 360 µmol/L), mille korral ei esine viiteid kusihappekristallide ladestumisest põhjustatud haigustele (nt podagra, neerukivitõbi).
Diabeetiline nefropaatia	Diabeedi hilistüsistusena tekkinud neerude struktuurne ja funktsionaalne kahjustus. Kliiniline sündroom, mida iseloomustab albuminuuria, neerufunktsiooni vähenemine, kõrge vererõhk. Arenenud riikides on diabeetiline nefropaatia peamine lõppstaadiumi neerupuudulikkuse tekkepõhjus.
Krooniline neeruhaigus (KNH)	Üle kolme kuu kestnud neerude struktuuri või funktsiooni hälve, mille korral esineb vähemalt üks järgmistest tunnustest: albuminuuria, haiguslik leid uriini sademes, tubulaarkahjustusest tingitud elektrolüütide häire, haiguslik morfoloogiline leid, kuvamisuuringutel ilmenud struktuuri muutus, neerusiirdamine anamneesis ja/või glomerulaarfiltratsiooni kiiruse vähenemine alla 60 mL/min/1,73 m ² (glomerulaarfiltratsiooni kiiruse astmed G3a–G5). (3)
Kroonilise neeruhaiguse konservatiivne ravi	Haiguspõhine ja patsiendi elukvaliteeti maksimaalselt säilitav ravi, mis üldjuhul hõlmab medikamentoosset ravi.
Kulutõhusus	Analüüsimetod, mida kasutatakse erinevate tervisetehnoloogiate kulu ja saadavate naturaaliühikutes väljendatud tulemite (nt säästetud inimelu, vererõhu muutus) võrdlevaks hindamiseks agregeeritud suhtarvuna (nt ICER).

<p>Metaboolne sündroom</p>	<p>Abdominaalne rasvumine, millele lisanduvad veel kaks kriteeriumi, mis viitavad arteriaalsele hüpertensioonile ja/või lipiidide ning glükoosi ainevahetuse häirele.</p> <p>Eeltingimus: abdominaalne rasvumine (vööümbermõõt meestel üle 94 cm ja naistel üle 80 cm).</p> <p>Lisakriteeriumid:</p> <ul style="list-style-type: none"> - plasma triglütseriidid üle 1,70 mmol/L või vere lipiidide sisaldust korrigeeriv ravi; - HDL-kolesterool alla 1,03 mmol/L meestel ja alla 1,29 mmol/L naistel; või vere lipiidide sisaldust korrigeeriv ravi; - süstoolne vererõhk 130 mm Hg või kõrgem; või diastoolne vererõhk 85 mm Hg või kõrgem; või varem diagnoositud kõrgvererõhktõve ravi; - glükoos paastuplasmas üle 5,6 mmol/L või varem diagnoositud 2. tüüpi diabeet.
<p>Multidistsiplinaarne käsitlus (MDK)</p>	<p>Patsiendi käsitluse viis, mis ühendab erinevate erialaspetsialistide kompetentsi, teadmisi ja kogemusi. MDK eesmärk on tagada patsientide parem informeeritus KNH-st, selle progresseerumisest ning ravivõimalustest. MDK rühma moodustavate spetsialistide koosseis võib olla neerukeskustes erinev, kuid üldine arvamus on, et MDK rühma kuuluvad nefroloog, neeruõde, dieetõde/dietoloog, sotsiaaltöötaja, kirurg (dialüüsiseite rajamiseks), füsioterapeut. Soovitav on kaasata ka farmatseut/proviisor või kliiniline farmakoloog ning vajadusel ka muude erialade spetsialistid (perearst, diabeediõde, endokrinoloog, kardioloog, taastusarst jne).</p>
<p>Mõõduka intensiivsusega aeroobne treening</p>	<p>Minimaalselt soovitatakse mõõduka intensiivsusega aeroobset füüsilist tegevust 5–7 korda nädalas 30–60 minuti jooksul. Mõõduka pingutusega aeroobne tegevus on näiteks kõndimine tempoga 4–6 km/h, puude kandmine ja ladumine, muud tempokalt tehtud aiatööd, rattasõit umbes 15 km/h, tantsimine, mittevõistluslikult sportmängude mängimine, kergete raskuste tõstmine jõusaalis. Soovitav pulsisagedus on liikumise ajal 60–75% maksimaalsest ealisest pulsist. Maksimaalse ealise pulsisageduse arvutamiseks lahutatakse arvust 220 vanus aastates. 60–70% maksimaalsest ealisest pulsist annab võimekust säilitava ja kehakaalu langetava efekti, 70–80% arendab südame tervist.</p>

Neeruasendusravi	Neerupuudulikkuse korral rakendatav ravivorm jääkainete, vedelikubilansi ning metaboolsete nihete korrigeerimiseks. Neeruasendusravi vormideks on hemodialüüs, peritoneaaldialüüs ning neerusiirdamine.
Neerukeskus	Tervishoiuasutus, millel on predialüüsi ja neeruasendusravi planeerimise võimekus ja kroonilise neeruhaiguse multidistsiplinaarse käsitluse kogemus. Eestis on praegu kolm neerukeskust, mis asuvad Tartu Ülikooli Kliinikumi, Põhja-Eesti Regionaalhaigla ja Lääne-Tallinna Keskhaigla juures
Nefrogeenne süsteemne fibroos	Tõsine eluohtlik seisund, mis tekib pärast gadoliiniumit sisaldava kontrastaine kasutamist ning mida iseloomustab sidekoe vohamine nahas ja siseorganites (kopsud, maks, lihased, süda). Gadoliiniumi sisaldavad kontrastained on kasutusel magnetresonantstomograafilistel (MRT) uuringutel ja need jaotatakse vastavalt nende kasutamise kaasnepole nefrogeense süsteemse fibroosi tekkeriskile. Eestis kasutatavatest kontrastainetest on suure riskiga gadodiamiid, gadoversetamiid ja gadopenteethape. Suure riskiga gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamine on vastunäidustatud raske neerukahjustusega patsientidel (eGFR alla 30 mL/min/1,73 m ²), maksa transplantatsiooni korral perioperatiivse perioodi jooksul ja vastündinutel. Ohustatud on ka mõõduka neerukahjustusega (eGFR 30–59 mL/min/1,73 m ²) patsiendid, väikelapsed ning 65-aastased ja vanemad patsiendid.
Predialüüs	Kroonilise neeruhaigusega patsiendi (eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m ²) ettevalmistus neeruasendusraviks, sisaldab nõustamist eluviisi ja ravimite suhtes, neeruasendusravi meetodite tutvustust, püsiva dialüüsitee loomist.
Predialüüsi programm	Predialüüsi programm on õppeprogramm, mille eesmärk on parandada patsiendi elu- ja ravikvaliteeti ning aeglustada kroonilise neeruhaiguse progresseerumist. Patsiendile antakse infot haiguse olemuse kohta, selgitatakse mittemedikamentoosse ja medikamentoosse ravi võimalusi haiguse progresseerumise aeglustamiseks ning tüsistuste raviks, tutvustatakse neeruasendusravi ja konservatiivse ravi võimalusi.
RAAS antagonistid	Ravimid, mis toimivad reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi pärssijatena, selles ravijuhendis mõeldakse nende all AKEI-d ja ARB-d.

Ravimiresistentne kõrgvererõhktõbi	Seisund, mille korral vähemalt kolme erinevasse klassi kuuluva adekvaatses annuses antihüpertensiivse ravimi (sh diureetikum) samaaegsele kasutamisele vaatamata püsivad vererõhuväärtused kõrgemal eesmärkväärtustest või esineb kõrgvererõhktõve kiire progresseerumine.
Uriini ribaanalüüs	Analüüsimeetod, mis seisneb vastava testriba abil rea parameetrite (leukotsüüdid, erütrotsüüdid, nitritid, erikaal, glükoos, valk, bilirubiin, urobilinogeen, ketokehad, pH) poolkvantitatiivses määramises uriinist. Eelistatud on esmane hommikune keskjoa uriin. Uriini ribaanalüüsi kasutatakse sõeltestina või urotrakti haiguse kahtlusel esmase uurimismeetodina.
Äge neerukahjustus (ÄNK)	Igasugune kiirelt (vähem kui 48 tunni jooksul) tekkinud neerude funktsiooni vähenemine, sõltumata neerude funktsiooni või struktuuri kahjustuse põhjusest. Lihtsustatult võib ÄNK-d käsitleda kui olukorda, kus hüpotensioon, hüповoleemia või nefrotoksiline aine põhjustab neerude hüpoperfusiooni. ÄNK-d saab diagnoosida, kui esineb vähemalt üks järgmistest tunnustest: <ul style="list-style-type: none"> - S,P-Crea sisalduse suurenemine vähemalt 26,5 µmol/L võrra 48 tunni jooksul; - S,P-Crea sisalduse suurenemine vähemalt 1,5 korda baasväärtusest, mis on tekkinud viimase seitsme päeva jooksul; - diurees alla 0,5 mL/kg/h kuue tunni jooksul. ÄNK on õigeaegse sekkumise korral reeglina taaspöörduv. ÄNK tüsistusena võib tekkida äge neerupuudulikus, mille puhul on vajalik neeruasendusravi läbiviimine. (4)

Sissejuhatus

Ravijuhendi vajadus ja eesmärk

Kroonilise neeruhaiguse (KNH) sagedas esinemine rahvastiku hulgas on põhjustanud selle muutumise ülemaailmseks tervishoiuprobleemiks. Erineva raskusastmega KNH levimus on eri maades hiljuti korraldatud rahvastikupõhistes uuringutes olnud 8,5–15,6% inimestest. (5)

KNH on vaikselt ja algstaadiumis oluliste kaebusteta kulgev haigus, mistõttu on see sageli aladiagnostitud ja alaravitud. Koos KNH-ga arenevad südame ja veresoonkonna haigused (SVH) ning KNH-ga patsientide kardiovaskulaarne suremus on üldrahvastikuga võrreldes suurem. Seetõttu on väga oluline teadmiste parandamine KNH õigeaegse diagnoosimise ja adekvaatse ravi kohta, mille tagamiseks on vajalik erinevate erialade spetsialistide koostöö. Eesmärk on KNH progresseerumise aeglustamine, neeruhaigete elukvaliteedi parandamine ja õigeaegne ettevalmistus neeruasendusraviks.

Neeruasendusravi (NAR) tähendab tervishoiusüsteemile suurt rahalist koormust. Ainuüksi dialüüsravi moodustab umbes 3% tervishoiukuludest ja seoses patsientide arvu suurenemisega kahekordistub see näitaja järgneva viie aasta jooksul. Eestis oli 2015. aasta seisuga neeruasendusravil (hemodialüüs, peritoneaaldialüüs, siirdatud neeruga patsiendid) 829 patsienti. Kuigi uute NAR-patsientide arv on viimastel aastatel stabiliseerunud (80–90/1 mln elaniku kohta aastas), on kogu NAR-patsientide juurdekasvu tendents jätkunud (umbes 4–7% aastas). See on seletatav NAR-i saavate patsientide pikema elulemusega. (6)

KNH ravijuhendi kasutamise tulemusel paraneb KNH-ga patsientide käsitlus nii esmatasandi arstiabis kui ka erialaspetsialistide juures. Nii on võimalik vähendada patsientide kardiovaskulaarset suremust, parandada nende elukvaliteeti ja vähendada tervishoiukulusid.

Ravijuhendi käsitusala ja sihtrühm

Ravijuhend käsitleb täiskasvanute kroonilise neeruhaiguse (KNH) diagnoosimist, ravi ja jälgimist vähemalt 18-aastastel KNH kahtlusega või KNH diagnoosiga patsientidel. Ravijuhendi eesmärk on saavutada Eestis õigeaegne KNH ennetus, diagnoosimine ning ühtne käsitus.

Ravijuhend on mõeldud kasutamiseks perearstidele ja teistele eriarstidele, samuti pereõdedele ja õenduspersonalile, kes tegelevad KNH-ga patsientidega.

Ravijuhend ei käsitle järgmisi teemasid:

- KNH ravi lastel ja rasedatel;
- ägeda neerukahjustuse ravi;
- neeruasendusravi (hemodialüüs, peritoneaaldialüüs, neerusiirdamine);
- nefroloogi määratud spetsiifiline ravi.

Samuti ei käsitle ravijuhend eraldi konkreetsete neeruhaiguste ravi (nt glomerulonefriit, harva esinevad neeruhaigused) ega erütropoeesi stimuleerivate ainete (ESA) kasutust.

Ravijuhendi soovitusel lähtuvad tõenduspõhiste uuringute ja kliinilise praktika tulemustest, kuid ei asenda vajadust kohaldada igale patsiendile sobivat lähenemist vastavalt tema seisundile. Ravijuhend ei anna üksikasjalikku teavet konkreetsete ravimite kohta ja nende kasutamisel tuleb lähtuda ravimite omaduste kokkuvõtetest (www.ravimiamet.ee).

Ravijuhendi soovitused




Kroonilise neeruhaiguse varajane avastamine	
1	Sõeluge kroonilise neeruhaiguse suhtes diabeedi, kõrgvererõhktõve ja teiste südame ja veresoonkonna haigustega (südame isheemiatõbi, krooniline südamepuudulikkus, perifeersetes arterites ateroskleroos, ateroskleroosist tingitud aju vereringe häired) ning potentsiaalselt neeru kahjustava süsteemse haigusega (nt süsteemne erütematoosluupus) patsiente.
2	Kroonilise neeruhaiguse suhtes on soovitatav sõeluda järgmiste riskirühmade patsiente: <ul style="list-style-type: none">- metaboolne sündroom;- struktuursed urotrakti haigused, neerukivitõbi, eesnäärme hüpertroofia;- neeruhaiguste perekondlik anamnees (lõppstaadiumi neeruhaigus ning pärilikud neeruhaigused);- regulaarne nefrotoksiliste ravimite tarvitamine (sh MSPVA-d).
3	Vanus ei ole kroonilise neeruhaiguse suhtes sõelumise näidustus.
4	Pärast ägeda neerukahjustuse episoodi jälgige patsiente kroonilise neeruhaiguse tekke osas kahe-kolme aasta jooksul.
5	Diabeedi, kõrgvererõhktõve ja teiste südame ja veresoonkonna haiguste, potentsiaalselt neeru kahjustava süsteemse haigusega ning regulaarselt nefrotoksilisi ravimeid kasutavaid patsiente on soovitatav kroonilise neeruhaiguse suhtes sõeluda vähemalt üks kord aastas (vt lisa 1).
6	Vastavalt kliinilisele näidustusele on soovitatav sõeluda kroonilise neeruhaiguse suhtes iga kahe kuni viie aasta tagant metaboolse sündroomi, struktuursete urotrakti haiguste, korduvate neerukivide, eesnäärme hüpertroofia ning neeruhaiguste perekondliku anamneesiga patsiente (vt lisa 1).
7	Kroonilise neeruhaiguse suhtes sõelumiseks on soovitatav määrata patsientidele järgmised laboratoorsed uuringud: albuminuuria hindamiseks albumiini ja kreatiini suhe uriinis, glomerulaarfiltratsiooni hindamiseks kreatiniin plasmas ja eGFR.
Kroonilise neeruhaiguse diagnoosimine	
8	Esmadiagnoositud kroonilise neeruhaigusega patsientidele määrake diagnoosi kinnitamiseks korduvad laboratoorsed uuringud: kreatiniin plasmas ja eGFR ühe nädala ning seejärel kolme kuu möödudes.





	Esmadiagnoositud kroonilise neeruhaigusega patsientidele tehke vajadusel ja uroloogilise haiguse kahtlusel täiendavalt kuseteede ultraheliuuring (k.a jääkuriini määramine), eesnäärme ultraheliuuring ning prostataspetsiifilise antigeeni analüüs.
	Esmadiagnoositud kroonilise neeruhaigusega patsient, kelle kaebused viitavad günekoloogilisele haigusele, suunake günekoloogi konsultatsioonile.
11	Kroonilise neeruhaiguse riskirühma või kroonilise neeruhaiguse diagnoosiga patsientidel kasutage proteiinuuria täpsemaks hindamiseks albumiini ja kreatiniini suhte kvantitatiivset määramist, eelistatult määratuna esmasest hommikusest uriinist.
12	Väljendunud albumiinuuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis üle 30 mg/mmol või üle 300 mg/g, A3) korral eelistage proteiinuuria korduvaks hindamiseks ja dünaamika jälgimiseks valgu ja kreatiniini suhet uriinis.
13	Ärge kasutage proteiinuuria suuruse määramiseks uriini ribaanalüüsi.
14	Kroonilise neeruhaiguse riskirühma või kroonilise neeruhaigusega patsientidel kasutage glomerulaarfiltratsiooni täpsemaks hindamiseks lisaks kreatiniini standardiseeritud määramisele ka eGFR-i määramist (CKD-EPI valemit).
Kroonilise neeruhaigusega patsientide eluviisi nõustamine	
	Nõustage kroonilise neeruhaiguse riskirühma patsiente tervislike eluviiside järgimisel vastavalt riskiteguritele (füüsilise aktiivsuse suurendamine ja ülekaalu vähendamine, suitsetamisest loobumine, alkoholi tarvitamise piiramine).
	Kroonilise neeruhaigusega patsientidele on soovitatav mõõduka intensiivsusega aeroobne treening võimalusel vähemalt 30 minutit korraga viis korda nädalas. Arvestama peab patsiendi füüsilist võimekust, kroonilise neeruhaiguse raskusastet ning kaasuvaid haigusi.
17	Parema ravitulemuse saavutamiseks nõustage ülekaalulisi kroonilise neeruhaigusega patsiente kaalu langetamisel, kasutades toitumisnõustamist vastavalt kroonilise neeruhaiguse raskusastmele. Samuti nõustage suitsetavaid patsiente suitsetamisest loobumiseks.
	Kroonilise neeruhaigusega patsientidel on soovitatav alkoholi tarvitamist hoida väikese riski piirides.




Südame- ja veresoonkonnahaiguste riski hindamine kroonilise neeruhaigusega patsientidel





19	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kelle eGFR on võrdne või kõrgem kui 60 mL/min/1,73 m² (G1–G2), hinnake riski südame ja veresoonkonna haiguste tekkeks SCORE-tabeli alusel (vt lisa 4). Hindamise sagedus on samasugune albuminuuria ja eGFR-i hindamise sagedusega (vt lisa 3).</p>
	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsiente, kelle eGFR on 30–59 mL/min/1,73 m² (G3a–G3b), käsitlege suure südame ja veresoonkonna haiguste riskiga patsientidena.</p> <p>Kroonilise neeruhaigusega patsiente, kelle eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² (G4–G5), käsitlege ülisuure südame ja veresoonkonna haiguste riskiga patsientidena.</p>



Kroonilise neeruhaigusega patsientide jälgimine

 20	<p>Kroonilise neeruhaiguse progresseerumise hindamiseks määrake patsientidel regulaarselt kreatiniini tase plasmas koos eGFR-i hindamisega ning albumiini ja kreatiniini suhe uriinis. Hindamise sagedus sõltub kroonilise neeruhaiguse raskusastmest, progresseerumise kiirusest ja patsiendi kliinilisest seisundist (vt lisa 3).</p>
 21	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsiendi ägeda haigestumise (nt infektsioon, müokardiinfarkt jt) korral või neeruhaiguse ägenemisel hinnake neerufunktsiooni (kreatiniin plasmas, eGFR) dünaamikas.</p>
 22	<p>Kiire ja ebaselge neerufunktsiooni vähenemise korral (eGFR-i alanimine enam kui 15 mL/min/1,73 m² aastas või võrreldes eelneva määramisega) on soovitatav eGFR-i korrata kahe nädala jooksul, lisaks teha põhjuse täpsustamiseks ultraheliuuring ja vajadusel konsulteerida nefroloogiga.</p>
23	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsientidel hoidke ravitulemuste parandamiseks vererõhk alla 140/90 mm Hg.</p>
24	<p>Albuminuuria, diabeedi ja/või südame ja veresoonkonna haiguste riskiteguri esinemisel on kroonilise neeruhaigusega patsientidel optimaalne hoida vererõhk alla 130/80 mm Hg.</p>
25	<p>Kroonilise neeruhaiguse progresseerumise pidurdamiseks kindlustage parim võimalik diabeedi kompensatsioon.</p> <p>Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel hoidke glükoehemoglobiini (HbA1c) väärtus alla 53 mmol/mol ehk alla 7%.</p> <p>Oluline on tagada patsiendi ohutus – madalad HbA1c väärtused (alla 48 mmol/mol ehk alla 6,5%) seostuvad kõrgema hüpopglükeemiariskiga.</p>

26	Asümptomaatilise hüperurikeemia ravi kusihapet alandavate ravimitega ei ole kroonilise neeruhaiguse progresseerumise vähendamiseks piisavalt tõendatud.
 27	Kroonilise neeruhaigusega patsientide hüperurikeemia käsitluses on vajalik puriinivaene dieet, eluviisi korrigeerimine, vajadusel diureetilise ravi vähendamine. Allopurinooli näidustuse korral (sümptomaatiline hüperurikeemia) alustage ravi väikeste annustega. Korrigeerige annust vastavalt kusihappe väärtusele.
28	Kroonilise neeruhaiguse tüsistuste (aneemia, kõrgvererõhktõbi, hüpokaltseemia, hüperkaleemia, hüperfosfateemia, sekundaarne hüperparatüreoos, atsidoos, hüpoalbumineemia, kardiovaskulaarsed tüsistused) õigeaegselt raviks on vajalik koostöö nefroloogiga. Tüsistuste teke kroonilise neeruhaigusega patsientidel sõltub kroonilise neeruhaiguse raskusastmest.
 29	Aneemia diagnoosimiseks määrake hemoglobiini kontsentratsioon kroonilise neeruhaigusega patsientidel järgmise sagedusega: - eGFR alla 45 mL/min/1,73 m ² korral (G3b) üks kord aastas; - eGFR alla 30 mL/min/1,73 m ² korral (G4–G5) kaks korda aastas. Diagnooisge kroonilise neeruhaiguse aneemiat, kui hemoglobiini väärtus on alla 110 g/L. Juhul kui eGFR on võrdne või kõrgem kui 60 mL/min/1,73 m ² (G1–G2), on aneemial suurema tõenäosusega muud põhjused.
Krooniline neeruhaigus ja ravimid	
30	Kroonilise neeruhaigusega patsientidel arvestage metformiini kasutamisel ja annustamisel neerufunktsiooni: - eGFR 30–45 mL/min/1,73 m ² (G3b) – vähendage annust; - eGFR alla 30 mL/min/1,73 m ² (G4–G5) – lõpetage kasutamine.
 31	Kontrollige pikaajaliselt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-sid) kasutataval kroonilise neeruhaigusega patsientidel neerufunktsiooni. Kontrollimise sagedus sõltub neeruhaiguse progresseerumise kiirusest.
 32	Vältige kroonilise neeruhaigusega patsientidel MSPVA kasutamist, kui eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m ² (G4–G5).
33	Kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kellel esineb albuminuuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis üle 30 mg/mmol või üle 300 mg/g, A3), kasutage vastunäidustuste puudumisel kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) antagonistide.

34	Kõigil diabeetilise nefropaatiaga kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kellel esineb albuminuuria (albumiini ja kreatiini suhe uriinis üle 3 mg/mmol või üle 30 mg/g, A2), kasutage sõltumata kõrgvererõhktõve olemasolust vastunäidustuste puudumisel kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks RAAS antagonistide.
35	Kui pärast RAAS antagonistiga ravi alustamist alaneb eGFR rohkem kui 25% algväärtusest, on soovitatav välistada teised neerufunktsiooni vähenemise põhjused (hüповoleemia, südamepuudulikkus, nefrotoksilised ravimid jt põhjused), vähendada RAAS antagonistide annust ja kontrollida kahe nädala jooksul uuesti neerufunktsiooni.
36	Kui kroonilise neeruhaiguse korral alustatakse ravi RAAS antagonistidega ja/või mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega, tuleb arvestada eGFR-i ja kaaliumi tasemega järgnevalt: <ul style="list-style-type: none"> - mitte alustada ravi, kui enne ravi alustamist on kaaliumi tase kõrgem kui 5,5 mmol/l; - pärast ravi alustamist või ravimi annuse suurendamist tuleb kahe nädala jooksul hinnata kaaliumi taset veres ja eGFR-i.
37	Hüperkaleemia tekkimisel (kaalium üle 6 mmol/l) lõpetage ajutiselt ravi RAAS antagonistidega ja mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega, välistage teised hüperkaleemia põhjused ja konsulteerige nefroloogiga.
 38	Hoiduge kroonilise neeruhaigusega patsientidel ACEI ja ARB-i kombinatsioonravist.
 39	Kui kasutate kroonilise neeruhaigusega patsientide südame ja veresoonekonna haiguste primaarseks ennetuseks antiagregantravi, kaaluge võimaliku kardiovaskulaarse kasu ja veritsuse riski suhet.
 40	Kroonilise neeruhaigusega patsientidel arvestage digoksiini annustamisel neerufunktsiooni, suurt individuaalset varieeruvust seerumi terapeutilise kontsentratsiooni saavutamisel ja kõrvaltoimete tekkimisel. Ravimi manustamist alustage väiksemates annustes ja hoidke seerumi terapeutiline kontsentratsioon pigem madalamal tasemel.
41	Kaaluge kõikidel kroonilise neeruhaigusega patsientidel südame ja veresoonekonna haiguste primaarses ja sekundaarses ennetuses statiinravi kasutamist.

	<p>Statiinide kasutamine on näidustatud:</p> <ul style="list-style-type: none"> - kõigil üle 50-aastastel kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kelle eGFR on alla 60 mL/min/1,73 m² (G3a–G5); - üle 50-aastastel kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kelle eGFR on 60 mL/min/1,73 m² või rohkem (G1–G2) südame ja veresoonekonna haiguste riski hindamise alusel; - kõigil alla 50-aastastel kroonilise neeruhaigusega patsientidel lähitult südame ja veresoonekonna haiguste riskist.
	<p>Aminoglükosiidide kasutamisel kroonilise neeruhaigusega patsientidel annustage ravimit vastavalt seerumi kontsentratsiooni tasemele.</p>
<p>D-vitamiin ja krooniline neeruhaigus</p>	
	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsientidele ei ole rutiinne D-vitamiini manustamine vajalik.</p>
	<p>Hüpvitamiinooosi korral on kroonilise neeruhaigusega patsientidele D-vitamiini manustamisel soovitatav lähtuda laboratoorselt määratud vitamiin D (25-OH) tasemest plasmas (sarnaselt üldrahvastikule).</p>
<p>Radioloogilised uuringud kroonilise neeruhaigusega patsientidel</p>	
<p>46</p>	<p>Enne intravaskulaarse kontrastainega uuringu tegemist hinnake kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel ägeda neerukahjustuse tekkimise riski.</p>
<p>47</p>	<p>Kui kroonilise neeruhaigusega patsiendile, kelle eGFR on alla 60 mL/min/1,73 m² (G3a–G5), on vaja teha intravaskulaarse kontrastainega uuring, siis:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eelistage iso- või madala osmolaarsusega kontrastaineid; - kasutage võimalikult väikest kontrastaine annust; - vältige enne ja pärast protseduuri nefrotoksiliste ravimite manustamist; - tagage piisav vedeliku manustamine enne protseduuri, protseduuri ajal ja pärast protseduuri; - määrake eGFR 48–96 tunni jooksul pärast protseduuri.
<p>48</p>	<p>Vältige gadoliiniumi sisaldusega kontrastainet kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kellel on neerupuudulikkuse tõttu suurenenud risk nefrogeense süsteemse fibroosi tekkeks (eGFR alla 30 mL/min/1,73 m², G4–G5).</p>

Patsiendi suunamine erialaspetsialisti (nefroloogi) vastuvõtule	
49	<p>Suunake nefroloogi konsultatsioonile kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kelle:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² (G4–G5); - eGFR on vahemikus 30–44 mL/min/1,73 m² (G3b) ning esineb albuminuuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis üle 30 mg/mmol või üle 300 mg/g, A3) ja/või aneemia (Hb alla 110 g/L) (vt lisa 5).
 50	<p>Nefroloogi konsultatsiooni vajavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kellel esmakordse neerukahjustuse avastamisel:</p> <ul style="list-style-type: none"> - on kahtlus glomerulaarhaigusele; - on neerukahjustuse põhjus ebaselge või - esineb raviresistentne kõrgvererõhktõbi. <p>Kuseteede obstruktsiooni välistamiseks tuleb enne konsultatsiooni teha kõhuõõne ja vaagna ultraheliuuring.</p>
51	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsientide nõustamiseks on soovitatav spetsiaalse kroonilise neeruhaiguse alase koolitusega õe konsultatsioon neerukeskuse juures.</p>
Kroonilise neeruhaigusega patsientide predialüüsi käsitlus	
52	<p>Kaasake kõik kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kelle eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² (G4–G5) neerukeskuse predialüüsi programmi.</p>
53	<p>Paremate ravitulemuste saavutamiseks rakendage kroonilise neeruhaigusega patsientide predialüüsi käsitluses multidistsiplinaarset lähenemist.</p>
 54	<p>Kõikidel kroonilise neeruhaigusega patsientidel tuleb lõppstaadiumi neerupuudulikkuse ravimeetodi (neeruasendusravi vs. konservatiivne ravi) valikul hinnata patsiendi seisundit, kaasuvaid haigusi ja arvestada patsiendi soovi.</p>

Ravijuhendi soovitused koos tõendusmaterjali lühikokkuvõtetega

Kroonilise neeruhaiguse varajane avastamine

1	Sõeluge kroonilise neeruhaiguse suhtes diabeedi, kõrgvererõhktõve ja teiste südame ja veresoonekonna haigustega (südame isheemiatõbi, krooniline südamepuudulikkus, perifeersetes arterites ateroskleroos, ateroskleroosist tingitud aju vereringe häired) ning potentsiaalselt neeru kahjustava süsteemse haigusega (nt süsteemne erütematoosluupus) patsiente.
2	Kroonilise neeruhaiguse suhtes on soovitatav sõeluda järgmiste riskirühmade patsiente: <ul style="list-style-type: none">- metaboolne sündroom;- struktuursed urotrakti haigused, neerukivitõbi, eesnäärme hüpertroofia;- neeruhaiguste perekondlik anamnees (lõppstaadiumi neeruhaigus ning pärilikud neeruhaigused);- regulaarne nefrotoksiliste ravimite tarvitamine (sh MSPVA-d).
3	Vanus ei ole kroonilise neeruhaiguse suhtes sõelumise näidustus.
4	Pärast ägeda neerukahjustuse episoodi jälgige patsiente kroonilise neeruhaiguse tekke osas kahe-kolme aasta jooksul.

Süsteemaatilise ülevaate tulemuste põhjal esines metaboolse sündroomiga patsientidel oluliselt sagedamini neerufunktsiooni vähenemine (hinnanguline glomerulaarfiltratsiooni kiirus (eGFR) alla 60 mL/min/1,73 m²). Seos oli seda tugevam, mida rohkem metaboolse sündroomi üksikkomponente patsiendil esines (7). NICE kroonilise neeruhaiguse ravijuhendi raames koostatud süsteemaatilises ülevaates rõhutatatakse mitte niivõrd rasvunud, kui just metaboolse sündroomiga patsientide sõelumise vajadust: uuringud suure kehamassiindeksi (KMI) ja KNH seostest on vastukäivad, kuid metaboolse sündroomi korral on tõestatud oluline lisarisk KNH tekkeks (8).

11 kohortuuringul põhineva süsteemaatilise ülevaate alusel suurendab äge neerukahjustus KNH esmashaigestumise ja progresseerumise riski ning see risk ei olene varasemast neerufunktsioonist. Suurem risk jääb püsima ka pärast neerufunktsiooni näitajate normaliseerumist. (8)


Süsteemaatiliste ülevaadete andmetele tuginedes ei ole üldrahvastiku sõelumine KNH suhtes kulutõhus. Väga kulutõhus on KNH suhtes sõeluda suure riskiga patsiente (diabeedi või kõrgvererõhktõvega patsiendid). (8, 9, 10)

Ka ravijuhendites ei soovitata kogu elanikkonda KNH suhtes sõeluda. Ravijuhendite soovitude põhjal kuuluvad kindlalt KNH suhtes sõelumist vajavate riskirühmade hulka diabeedi või kõrgvererõhktõvega patsiendid ning ka muude SVH-ga (südame isheemiatõbi, krooniline südamepuudulikkus, perifeersetes arterites ateroskleroos, ateroskleroosist tingitud ajuvereringe häired) patsiendid (8, 11–13). Samuti tuleks KNH suhtes sõeluda patsiente, kellel on pereanamneesis neerupuudulikkus või pärilik neeruhaigus, esineb kuseteede struktuurne haigus, neerukivitõbi, eesnäärme suurenemine või potentsiaalselt neeru kahjustav süsteemne haigus (nt süsteemne erütematoosluupus) ning patsiente, kes tarvitavad regulaarselt nefrotoksilisi ravimeid (sh mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid) (8, 11, 13).

Vanust käsitletakse KNH riskitegurina neljas ravijuhendis, kuid tõendus põhisis vanemaegalise elanikkonna sõelumiseks KNH suhtes on ebapiisav (8, 11–13). Ravijuhendi raames läbi viidud süstemaatiline ülevaade ja kulutõhususe analüüs näitas, et kaasuvate riskiteguriteta üle 55-aastaste inimeste KNH suhtes sõelumine ei ole kulutõhus (8).

Töörühma arvates on KNH suhtes vaja sõeluda riskirühmade patsiente, sest KNH varasem diagnoosimine ja ravi alustamine pidurdab KNH progresseerumist, vähendab lõppstaadiumi neerupuudulikkuse (ESRD) kujunemist ja suremust. Samuti on kindlasti vajalik patsientide regulaarne sõelumine KNH suhtes pärast ägeda neerupuudulikkuse episoodi, et avastada haigus võimalikult varajases staadiumis (vt lisa 1).

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtte KNH_EvSu_K1.

5	Diabeedi, kõrgvererõhktõve ja teiste südame ja veresoonekonna haiguste, potentsiaalselt neeru kahjustava süsteemse haigusega ning regulaarselt nefrotoksilisi ravimeid kasutavaid patsiente on soovitatav kroonilise neeruhaiguse suhtes sõeluda vähemalt üks kord aastas (vt lisa 1).
	Vastavalt kliinilisele näidustusele on soovitatav sõeluda kroonilise neeruhaiguse suhtes iga kahe kuni viie aasta tagant metaboolse sündroomi, struktuursete urotrakti haiguste, korduvate neerukivide, eesnäärme hüpertrofia ning neeruhaiguste perekondliku anamneesiga patsiente (vt lisa 1).
7	Kroonilise neeruhaiguse suhtes sõelumiseks on soovitatav määrata patsientidele järgmised laboratoorsed uuringud: albuminuuria hindamiseks albumiini ja kreatiini suhe uriinis, glomerulaarfiltratsiooni hindamiseks kreatiniin plasmas ja eGFR.

Süsteematisi ülevaateid ega randomiseeritud kontrollitud uuringuid (RCT), mis käsitleksid KNH suhtes sõelumiseks vajalikke laboratoorseid uuringuid või uuringute tegemise sagedust, ei leidunud. Ravijuhendites on tegemist soovitustega, mis tuginevad kohortuuringute tulemustele ja ekspertide konsensusele. Prospektiivse kohortuuringu ja RCT tulemuste põhjal on progresseeruv albuminuuria kõige olulisem ennustav tegur KNH väljakujunemisel – albuminuuria hindamine on (kardiovaskulaarsete tüsistuste riski aspektist) olulisem kui SVH tekkimise riski hindamine (14, 15). eGFR alla 70 mL/min/1,73 m² suurendab SVH tekkimise riski (16). Retrospektiivses uuringus leiti, et nii kardiovaskulaarne suremus kui ka üldine suremus suurenevad oluliselt, kui eGFR on alla 45 mL/min/1,73 m² (17).

Läbilõikeuuringu (jälgiti U-Alb/U-Crea ning eGFR-i osas) tulemuste põhjal peaks KNH klassifitseerimise aluseks olema samaaegne albuminuuria ja eGFR-i hindamine. Ainuüksi albumiini ja kreatiini suhte määramine uriinis (U-Alb/U-Crea) ei suuda ennustada võimalikke tüsistusi ega mõjuta kliinilisi tegevusplaane. (18)



Inimestel, kellel on diagnoositud KNH, on soovitatav vähemalt kord aastas määrata kreatiini plasmas (S,P-Crea) ja hinnata eGFR-i ning U-Alb/U-Crea-d. eGFR-i ja albuminuuriat peaks sagedamini hindama inimestel, kel on suurem risk KNH progresseerumiseks ja/või kellel uuringu tulemus mõjutaks edasisi raviotsuseid. Kõiki KNH-ga patsiente pole vaja sagedasti jälgida – oluline on kliiniline kontekst. (3, 8, 16).

Toetudes olemasolevale tõendusmaterjalile, on soovitatav neerufunktsiooni hinnata ka ägeda haigestumise puhul või perioperatiivselt kõigil patsientidel, kel on diagnoositud KNH. Hindamise sagedus sõltub kliinilisest vajadusest. (8)

Ravijuhendi töörihm soovib tõendusmaterjalile tuginedes patsiente KNH suhtes jälgida vastavalt haiguse raskusastmele (vt lisa 3) (3). Regulaarne KNH hindamine on patsiendi seisukohast oluline, et avastada haigus varakult ja teha õigeaegsed raviotsused, mis võimaldavad haiguse süvenemist pidurdada. Kuigi metaboolse sündroomi, struktuursete urotrakti haiguste, korduvate neerukivide, eesnäärme hüpertroofia ning neeruhaiguste perekondliku anamneesiga patsientide jälgimise sageduse kohta KNH suhtes puudub kõrge kvaliteediga tõendusmaterjal, on oluline, et need riskirühma patsiendid ei jääks regulaarse kontrollita. Selle teema vähest tõenduspõhisust selgitab asjaolu, et selliste RCT-de tegemine ei ole eetilistel põhjustel võimalik. (8, 11)

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K2.

Kroonilise neeruhaiguse diagnoosimine

8	Esmadiagnoositud kroonilise neeruhaigusega patsientidele määrake diagnoosi kinnitamiseks korduvad laboratoorsed uuringud: kreatiini plasmas ja eGFR ühe nädala ning seejärel kolme kuu möödudes.
	Esmadiagnoositud kroonilise neeruhaigusega patsientidele tehke vajadusel ja uroloogilise haiguse kahtlusel täiendavalt kuseteede ultraheliuuring (k.a jääkuriini määramine), eesnäärme ultraheliuuring ning prostataspetsiifilise antigeeni analüüs.
	Esmadiagnoositud kroonilise neeruhaigusega patsient, kelle kaebused viitavad günekoloogilisele haigusele, suunake günekoloogi konsultatsioonile.

Süsteemaatiliselt ülevaateid ega metaanalüüsi KNH diagnoosi täpsustavate uuringute kohta ei leidunud. Üks ravijuhend toetub 11 kohortuuringule, kuid soovitude aluseks on ravijuhendite tööruhmade ekspertarvamus (8). Kõikides ravijuhendites leiduvate soovitude põhjal on KNH esmase diagnoosimise kriteeriumiks eGFR alla 60 mL/min/1,73 m² (KNH G3a–G5 raskusastmes) rohkem kui kolme kuu vältel, mida saab praegu pidada diagnoosimise standardiks. Seetõttu on KNH diagnoosi kinnitamiseks ning kulu hindamiseks oluline määrata korduvad laboratoorsed uuringud (S,P-Crea, eGFR). (3, 8, 11, 13)

eGFR-i alanemist enam kui 2 mL/min/1,73 m² aasta jooksul ei saa käsitleda üksnes ealise muutusena, eriti juhtudel, kui eGFR alaneb alla 60 mL/min/1,73 m². Selge põhjuseta neerufunktsiooni vähenemist peaks kontrollima vähemalt kolmel korral 90 päeva vältel. (8)

Vältimaks viivitust raske neerupuudulikkusega patsientide nefroloogi jälgimisele suunamisel, peab töörühm oluliseks, et patsientidel esmakordselt leitud G5 raskusastmes neerufunktsiooni languse korral konsulteeritaks edasise tegevuse asjus nefroloogiga.

Üks ravijuhend soovib KNH diagnoosimisel ja haiguse kulu hindamisel arvesse võtta ka vähemalt kolm kuud püsinud hälvet uriini sademes, nihkeid elektrolüütide tasakaalus, neerude struktuurseid kõrvalekaldeid ning haiguslikke muutusi histoloogias. KNH diagnoos peaks olema ka neerusiiriku olemasolul. (3)

Ultraheli võiks olla esmane lisauuring esmadiagnoositud neeruhaiguse korral, kuna uuring võimaldab eristada KNH-d võimalikust taaspöörduvast ägedast neerupuudulikkusest või avastada KNH varem (neerude kuju ja suurus, parenhüümi paksus; võimalik obstruktsioon; armistumine, polütsüstiline neeruhaigus) (8).

Töörühma hinnangul tuleb KNH diagnoosi kinnitamiseks korduvalt määrata S,P-Crea, eGFR ja U-Alb/U-Crea esmalt ühe nädala möödudes ning seejärel kolme kuu jooksul. Kuna töörühma hinnangul on oluline enne lõplikku KNH diagnoosi määramist välistada neerufunktsiooni vähenemise põhjustena uroloogilised ja günekoloogilised haigused, koostas töörühm piisava tõendus põhise materjali puudumisel hea tava suunised. Praegu suunatakse nefroloogi vastuvõtule sageli patsiendid, kelle kaebuste põhjuseks on uroloogiline või günekoloogiline haigus. Sellest lähtuvalt on uroloogiliste või günekoloogiliste haiguste kahtluse korral vaja teha täiendavad uuringud (näiteks kuseteede ultraheliuuring (k.a jääkuriini määramine), eesnäärme ultraheliuuring, prostataspetsiifilise antigeeni analüüs, günekoloogiline läbivaatus) ning suunata patsient vajadusel eriarsti vastuvõtule.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K3.

11	Kroonilise neeruhaiguse riskirühma või kroonilise neeruhaiguse diagnoosiga patsientidel kasutage proteiinuuria täpsemaks hindamiseks albumiini ja kreatiini suhte kvantitatiivset määramist, eelistatult määratuna esmasest hommikusest uriinist.
12	Väljendunud albumiinuuria (albumiini ja kreatiini suhe uriinis üle 30 mg/mmol või üle 300 mg/g, A3) korral eelistage proteiinuuria korduvaks hindamiseks ja dünaamika jälgimiseks valgu ja kreatiini suhet uriinis.
13	Ärge kasutage proteiinuuria suuruse määramiseks uriini ribaanalüüsi.

Albumiinuuria hindamine on populatsioonipõhiste kohortuuringute ja statistiliste analüüside alusel glomerulaarfiltratsiooni aspektist spetsiifilisem ja tundlikum meetod võrreldes proteiinuuria hindamisega. Ravijuhendite soovitusel põhinevad prospektiivsetel kohortuuringutel, mis käsitlesid rasedusaegse proteiinuuria hindamist ja näitasid, et uriini ribaanalüüs ei ole piisava spetsiifilisusega ning meetod annab palju valepositiivseid tulemusi. (3, 8)

Populatsioonipõhise kestvusuringu põhjal on uriini ribaanalüüsi tundlikkus 58% juhul, kui U-Alb/U-Crea on üle 3 mg/mmol ning 99%, kui U-Alb/U-Crea on üle 30 mg/mmol. Albumiinuuria hindamiseks ei soovitata kasutada uriini ribaanalüüsi, sest meetod ei täida hea sõeltesti kriteeriume ega võimalda hinnata KNH kulgu. (3)

U-Prot/U-Crea ning valgu määramist 24 tunni uriinis võib vaadelda samaväärsete meetoditena (3).

Ravijuhendite soovitusel põhinevad prospektiivsetel kohortuuringutel. KNH progresserumise hindamiseks soovitab üks ravijuhend eelistada järgmiseid meetodeid:

U-Alb/U-Crea, U-Prot/U-Crea. U-Prot/U-Crea sobib kasutamiseks üksnes väljendunud proteiinuuria korral, madalama proteiinuuria korral tuleks vajadusel taas kasutada proteiinuuria hindamiseks U-Alb/U-Crea. (8)

Proteiinuuria hindamine KNH riskiteguritega patsientide sõelumiseks ning haiguse progresseerumise hindamiseks on kulutõhususe aspektist põhjendatud (3, 12, 19).

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K4.

14

Kroonilise neeruhaiguse riskirühma või kroonilise neeruhaigusega patsientidel kasutage glomerulaarfiltratsiooni täpsemaks hindamiseks lisaks kreatiniini standardiseeritud määramisele ka eGFR-i määramist (CKD-EPI valemit).

Süsteemaatilise kirjanduse ülevaate järgi on üle 65-aastastel inimestel ainult S,P-Crea kontsentratsiooni määramine neerufunktsiooni hindamiseks liiga madala tundlikkusega meetod. Tugev positiivne korrelatsioon esineb glomerulaarfiltratsiooni kiiruse määramise kuldstandardiks peetavate meetodite (inuliini või radioaktiivsete isotoopide kliirensi määramine) ja nii eGFR-i (Cockcroft-Gault-i ja MDRD valemite alusel) kui ka tsüstatiin C (CysC) vahel. (20)

24-tunni uriinist mõõdetava kreatiniini kliirensi määramine on glomerulaarfiltratsiooni kiiruse hindamiseks ebatäpne ja rutiinselt seda teha ei soovitata (3, 8, 12, 20, 21).

Kõrge kvaliteediga vaatlusuuringutele, süsteemaatilisele ülevaatele ja kulutõhususe analüüsidele toetudes on ravijuhendites eelistatuimaks glomerulaarfiltratsiooni hindamise meetodiks S,P-Crea kontsentratsiooni määramine ja saadud tulemuse põhjal eGFR-i määramine. Üksnes S,P-Crea kontsentratsiooni määramine on neerude funktsiooni hindamiseks liialt madala tundlikkusega. S,P-Crea ja eGFR-i samaaegne määramine suurendab meetodi tundlikkust ja on enamjaolt sobiv KNH raskusastme täpsustamiseks ja KNH progresseerumise jälgimiseks. Siiski tuleb arvestada erandjuhtudega, mil S,P-Crea on ebaproportsionaalselt madal või kõrge ning eGFR ei pruugi seetõttu peegeldada tegelikku neerufunktsiooni. Vähenevad lihasmass (amputeeritud jäsemega inimesed, valgukaoga kulgevad haigused, vanurid) viib glomerulaarfiltratsiooni kiiruse ülehindamisele ning suur lihasmass (atleetvõimlejad, sportlased, valgupreparaatide tarvitajad) glomerulaarfiltratsiooni kiiruse alahindamisele. S,P-Crea ja eGFR-i määramisel peaksid patsiendid vähemalt 12 tunni jooksul enne vereanalüüsi andmist vältima liha ja teiste valgurikaste toiduainete söömist. eGFR-i tulemuste interpreteerimisel tuleb arvestada, et kõrge-ma glomerulaarfiltratsiooni kiiruse puhul on eGFR ebatäpne. (3, 8, 12)




Soovitav on eGFR leida 2009. a kasutusele võetud CKD-EPI S,P-Crea-l põhineva valemi alusel, mis võrreldes varem kasutatud MDRD valemiga on sarnase tundlikkuse ja spetsiifilisusega, omab väiksemat nihet ja on täpsem juhtudel, kui glomerulaarfiltratsiooni kiirus on 60 mL/min/1,73 m² või kõrgem. Nii S,P-Crea-l kui ka CysC-l põhinevad CKD-EPI valemid on teistest täpsemad eakate patsientide glomerulaarfiltratsiooni kiiruse hindamisel. (3, 8)

CysC ja sellel põhinev eGFR-i hindamine kas CKD-EPI_{CysC} või kombineeritud CKD-EPI_{Crea-CysC} valemi alusel sobib diagnostilise täpsuse parandamiseks olukorras, kus S,P-Crea-l põhinev eGFR jääb vahemikku 45–59 mL/min/1,73 m² ning albuminuuria ja muude neerukahjustuste tunnused puuduvad. KNH diagnoos saab kinnitust, kui ka eGFR_{CysC} või eGFR_{Crea-CysC} on alla 60 mL/min/1,73 m². (3, 8)

Ravijuhendi töörühm leidis, et glomerulaarfiltratsiooni täpsemaks hindamiseks on vaja määrata S,P-Crea ja eGFR 2009. a CKD-EPI valemi alusel. Tõdeti, et CysC määramist on Eestis seni vähe kasutatud. Analüüsi tegemine kuulub nefroloogide erialaspetsiifikasse ja ei ole praegu esmatasandil tingimata kohustuslik. Arvestades CysC mõningaid eeliseid S,P-Crea-ga võrreldes (sõltumatus lihasmassist ja dieedist, parem prognoosiv väärtus suremuse ja kardiovaskulaarsete sündmuste ennustamisel), on tulevikus võimalik CysC laialdasem kasutamine KNH-ga patsientide käsitlemisel.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K5.

Kroonilise neeruhaigusega patsientide eluviisi nõustamine

	<p>Nõustage kroonilise neeruhaiguse riskirühma patsiente tervislike eluviiside järgimisel vastavalt riskiteguritele (füüsilise aktiivsuse suurendamine ja ülekaalu vähendamine, suitsetamisest loobumine, alkoholi tarvitamise piiramine).</p>
	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsientidele on soovitatav mõõduka intensiivsusega aeroobne treening võimalusel vähemalt 30 minutit korraka viis korda nädalas. Arvestama peab patsiendi füüsilist võimekust, kroonilise neeruhaiguse raskusastet ning kaasuvaid haigusi.</p>
<p>17</p>	<p>Parema ravitulemuse saavutamiseks nõustage ülekaalulisi kroonilise neeruhaigusega patsiente kaalu langetamisel, kasutades toitumisnõustamist vastavalt kroonilise neeruhaiguse raskusastmele. Samuti nõustage suitsetavaid patsiente suitsetamisest loobumiseks.</p>
	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsientidel on soovitatav alkoholi tarvitamist hoida väikese riski piirides.</p>

KNH ennetamise kohta riskirühmade patsientidel (kõrgvererõhktõbi, diabeet, ülekaal, suitsetajad jt) süstemaatilisi ülevaateid ega RCT-sid ei leitud. KNH-ga patsientide nõustamise kohta eluviiside muutmiseks (ravitulemuste parandamise eesmärgil) leidis üheksa erineva kvaliteediga uuringut, kus enamasti kasutati terviseprogramme ja nõustamist/jälgimist spetsialistide poolt. Soovitusi antakse viies ravijuhendis.

Kehakaal

Rasvumisest põhjustatud KNH-ga patsientide neerufunktsiooni parandamiseks on esimene valik süsivesikutevaene ja väiksema kalorisisaldusega dieet. Samuti on soovitatav kinni pidada tervislikest eluviisidest. Oluline on alustada kehakaalu langetamist KNH varases staadiumis. (22)

Süstemaatilises ülevaates (17 uuringut), milles uuriti diabeedi ja KNH-ga (G3–G5) patsientide energiavaese dieedi mõju, leiti, et energiavaesem dieet vähendas neil patsientidel oluliselt proteiinuuriat ja pidurdas neerufunktsiooni vähenemist. Aeroobsete harjutuste lisamisega vähenes KMI, kehakaal ja rasvaprotsent. Sellega seoses paranes füüsiline vorm ja üldine elukvaliteet. (23)

Ravijuhendid soovivad süstemaatiliste ülevaadete, kohortuuringute ja kliiniliste uuringute põhjal nii KNH riskirühma kui ka KNH-ga patsientidele tervislike eluviiside ja dieedi nõustamist, oluline on hoida kehakaal normi piires (11). Nõustamisega peaks tegelema vastava eriala spetsialist. (3, 11–13). Soovitatav KMI on 18,5–24,9 kg/m², vööümbermõõt meestel alla 102 cm ja naistel alla 88 cm (11).

Füüsiline aktiivsus

KNH-ga patsientide füüsilise aktiivsuse kohta süstemaatilisi ülevaateid ei leitud. Füüsilist aktiivsust nõudvaid tegevusi soovitatakse ravijuhendis harrastada viiel korral nädalas vähemalt 30 minutit korraga, et tagada tervislik kehakaal (KMI 20–25 kg/m², vastavalt konkreetse riigi demograafilistele näitajatele) (3). KNH riskirühma ja KNH-ga patsiente peab regulaarse füüsilise aktiivsuse osas nõustama vastava eriala spetsialist. Regulaarne füüsiline aktiivsus peab olema sobiv, arvestades patsiendi füüsilist vormi, võimeid ja haiguse anamneesi. (11)

Töörühm leidis, et KNH-ga patsientidele on füüsiline aktiivsus oluline, kuid piisava tõenduse puudumisel koostati hea tava suunis.

Soola tarbimine

RCT andmetel alandab väiksem soola tarbimine kõrgvererõhktõve diagnoosiga KNH-ga patsientidel vererõhku ja parandab neerufunktsiooni. Väiksema soolasisaldusega toidu tarbijatel vähenesid ka kehavedeliku maht, kehakaal, albumiinuuria ja proteiinuuria. (24)

KNH-ga patsientidele on soovitatav vähese soolasisaldusega dieet (vähem kui 2,4 g või vähem kui 100 mmol naatriumi päevas või vähem kui 6 g keedusoola päevas), et alandada vererõhku ja vähendada SVH-sse haigestumise riski (3, 11–13).

Valgu tarbimine

Süstemaatilise ülevaate tulemuste põhjal on toidus loomse valgu piiramine oluline patsientidel, kelle eGFR on alla 15 mL/min/1,73 m² (25). Valgu tarbimist soovitatakse vähendada (kuni 0,8 g/kg/päevas) patsientidel, kelle eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² või kellel on diabeet (3). Samas ei soovitata vähese valgusisaldusega dieeti kõikidele KNH-ga patsientidele: oluline on arvestada patsiendi vanust, KNH raskusastet, kaasuvaid haigusi (nt diabeet) jm tegureid (8).

Suitsetamine

Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES) uuringu jätkuanalüüsis leiti, et mittesuitsetavate (46%) või suitsetamisest loobunud (39%) KNH-ga patsientide suremus vähenes oluliselt võrreldes suitsetavate KNH-ga patsientidega (26). Soovitatav on suitsetamisest loobumisele kaasaitamiseks pakkuda patsiendile psühholoogilist abi (11).

Alkoholi tarvitamine

Süstemaatilises ülevaates (20 uuringut) võrreldi KNH-ga patsiente, kes tarvitasid palju alkoholi, nende patsientidega, kes alkoholi ei tarvitanud. Alkoholi tarvitamisest tekkinud tervisekahju oli uuringu tulemuste põhjal vastuoluline, samuti ei leitud olulisi seoseid rohke alkoholi tarvitamise ja KNH tekkimise vahel. (27)

Ravijuhendites defineeriti rohke alkoholi tarvitamine nelja või enama alkoholiühiku tarvitamisena päevas. KNH-ga patsientidel on KNH progresseerumise riski vähendamiseks soovitatav alkoholitarvitamist piirata. Alkoholi liigtarvitamise korral tuleks patsiendile pakkuda psühholoogilist abi. (11, 13)

Kuigi süstemaatilistes ülevaadetes ei leitud seoseid alkoholi tarvitamise ja KNH progresseerumise vahel, otsustas töörühm juhtida tähelepanu tervislike eluviiside olulisusele ja sõnastada hea tava suunise.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K6_K7.

Eesti Nefroloogide Selts on koostanud infomaterjali “Toitumissoovitused kroonilise neeruhaiguse süvenemise ennetamisel”, mis on leitav veebilehel www.nefro.ee.

Südame ja veresoonkonna haiguste riski hindamine kroonilise neeruhaigusega patsientidel

19

Kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kelle eGFR on võrdne või kõrgem kui 60 mL/min/1,73 m² (G1–G2), hinnake riski südame ja veresoonkonna haiguste tekkeks SCORE-tabeli alusel (vt lisa 4). Hindamise sagedus on samasugune albuminuuria ja eGFR-i hindamise sagedusega (vt lisa 3).

Kroonilise neeruhaigusega patsiente, kelle eGFR on 30–59 mL/min/1,73 m² (G3a–G3b), käsitlege suure südame ja veresoonkonna haiguste riskiga patsientidena.

Kroonilise neeruhaigusega patsiente, kelle eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² (G4–G5), käsitlege ülisuure südame ja veresoonkonna haiguste riskiga patsientidena.

14 üldrahvastikul põhinevat kohortuuringut hõlmav metaanalüüs käsitles eGFR-i ning albuminuuria seost üldsuresuse ning SVH-sse suuresusega. U-Alb/U-Crea ja suuresuse vahel oli statistiliselt oluline seos. Suuresusrisk suureneb kumuleeruvalt, kui eGFR on alla 75 mL/min/1,73 m². Nii eGFR kui ka U-Alb/U-Crea on teineteisest sõltumatud suuresuse näitajad. (28)

Süsteemaatilise ülevaate, mis hõlmas kolme RCT-d, üht vaatlusuuringut ning viit kommenteerivat artiklit (*narrative comments*), eesmärk oli hinnata KNH-ga patsientide kõrgvererõhktõve ravi esmatasandi meditsiinis. Kõrge vererõhu ravi vähendab tõenäoliselt SVH riski ning nii väheneb ka KNH süvenemise tõenäosus. (29)

Prospektiivse kohortuuringu (KNH G3–G5) tulemused näitasid vererõhuväärtuste, ESRD ja surma vahel statistiliselt olulist seost, mis on proportsionaalne eGFR-i alanemisega (30). Parem kardiovaskulaarne staatus tähendab kroonilise neerupuudulikkuse (eGFR alla 60 mL/min/1,73 m²) korral väiksemat suuresust (31).

Ravijuhendi soovitusel toetuvad kahele kestvusuringule. Alanenud eGFR ja suurenenud U-Alb/U-Crea on SVH riskifaktorid kõigis vanuserühmades, eriti üle 70-aastaste vanuserühmas. Vasaku vatsakese hüpertroofia on KNH-ga patsientidel seotud suurenenud suuresusega SVH-sse. (3)




Kahele prospektiivsele kohortuuringule ning ühele RCT-le toetudes on ravijuhendis soovitatud KNH riskitegurite vähendamiseks loobuda suitsetamisest, korrigeerida düslipideemiat, saavutada optimaalsed glükoosi- ja vererõhuväärtused ning optimaalne kehakaal, olla füüsiliselt aktiivne (3).

Kõrgvererõhktõbe ning SVH-d (südame isheemiatõbi, südamepuudulikkus, perifeersete veresoonte haigused ning ajuveresoonkonnahaigused) on käsitletud KNH riskiteguritena ka teises ravijuhendis. SVH riski hindamise sagedus on samasugune U-Alb/U-Crea, S,P-Crea ja eGFR-i hindamise sagedusega. Aspiriini kasutamine on RCT alusel põhjendatud SVH sekundaarses preventtsioonis. (8)

KNH-ga patsientide riski ja suremuse vähendamiseks on oluline saavutada optimaalsed vererõhuväärtused (nelja kohortuuringu tulemuste põhjal) ning korregerida hüperlipideemiat (kahe metaanalüüsi ning kahe kohortuuringu tulemuste põhjal), sh rõhutatakse võimalust vähendada statiinraviga proteiinuuriast tingitud riskitegureid (3). Olemasolevale tõendusmaterjalile tuginedes võib järeldada, et albumiuria ning alanenud eGFR on teineteisest sõltumatult suremuse ning sealhulgas kardiovaskulaarse suremuse riskitegurid. KNH-ga patsiendi risk surra on suurem, võrreldes riskiga, et haigus progresseerub ESRD-ni. SVH tekkeriski hindamise sagedus võiks olla samasugune albumiuria, S,P-Crea ja eGFR-i hindamise sagedusega (vt lisa 3).

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K8.

Kroonilise neeruhaigusega patsientide jälgimine

	Kroonilise neeruhaiguse progresseerumise hindamiseks määrake patsientidel regulaarselt kreatiini tase plasmas koos eGFR-i hindamisega ning albumiini ja kreatiini suhe uriinis. Hindamise sagedus sõltub kroonilise neeruhaiguse raskusastmest, progresseerumise kiirusest ja patsiendi kliinilisest seisundist (vt lisa 3).
	Kroonilise neeruhaigusega patsiendi ägeda haigestumise (nt infektsioon, müokardiinfarkt jt) korral või neeruhaiguse ägenemisel hinnake neerufunktsiooni (kreatiini plasmas, eGFR) dünaamikas.
	Kiire ja ebaselge neerufunktsiooni vähenemise korral (eGFR-i alanemine enam kui 15 mL/min/1,73 m ² aastas või võrreldes eelneva määramisega) on soovitatav eGFR-i korrata kahe nädala jooksul, lisaks teha põhjuse täpsustamiseks ultraheliuuring ja vajadusel konsulteerida nefroloogiga.

Kuna proteiuria ja eGFR on teineteisest sõltumatult seoses üldsuremuse, SVH tüsistuste ning ESRD-ga, võib järeldada, et proteiuria ja eGFR-i hindamine on KNH jälgimisel olulised (32). Kahele kohortuuringule tuginedes soovitab ülevaateartikkel 2. tüüpi diabeedi diagnoosimisel kohe albumiuriat hinnata ning 1. tüüpi diabeedi puhul teha seda viiendal haigus aastal. Eelistatud meetod on U-Alb/U-Crea. Albumiuriaga patsiendid vajavad analüüside kordamist minimaalselt aastase intervalliga. Hüperglükeemia ja kõrge vererõhk suurendavad albumiuriat. (33)

Polütsüstilise neeruhaigusega patsientide KNH hindamiseks soovitab ülevaate-artikkel neerumassi hindamiseks teha täiendavalt MRT uuringu. Esmalt tuleks see teha diagnoosimise ajal ja edaspidi viieaastase intervalliga. (34)

Ravijuhendites rõhutatakse vajadust dokumenteerida KNH kulgu. Oluline on fikseerida neerupuudulikkuse süvenemine juhul, kui 12 kuu jooksul alaneb eGFR järjepidevalt 25% (või rohkem) ning neerupuudulikkuse raskusaste muutub. eGFR-i alanemine peaks olema väljendatud eGFR astme muutusena (nt G3 > G4 või eGFR-i alanemine baasväärtusest). Kiire KNH progresseerumine tähendab eGFR-i alanemist erinevate ravijuhendite põhjal 5–15 mL/min/1,73 m² aastas. Täiskasvanutel, kelle eGFR on alla 45 mL/min/1,73m² (KNH G3b–G5 raskusaste), soovitavad eksperdid määrata seerumist kaltsiumi, fosfaadi, parathormooni ja aluselise fosfataasi väärtused. (3, 8, 13, 35, 36)

KNH-ga ning südamepuudulikkusega patsientidel on soovitatav pärast iga ravi-skeemi muutmist või üldseisundi halvenemist hinnata eGFR-i ja kaaliumi taset seerumis. KNH süvenemise õigeaegseks tuvastamiseks on soovitatav määrata eGFR vähemalt kolmel korral mitte harvem kui 90 päeva jooksul. Esmakordselt avastatud eGFR-i alanemise korral määrata eGFR uuesti kahe nädala jooksul, et välistada äge neerupuudulikkus. (3, 8, 35, 36)

Ühes ravijuhendis on sõnastatud soovitus ultraheliuuringu tegemiseks. UH on vajalik kiire neerufunktsiooni vähenemise korral (eGFR-i alanemine rohkem kui 5 mL/min/1,73 m² aastas või rohkem kui 10 mL/min/1,73 m² viie aasta vältel), makrohematuuria episoodi või püsiva mikrohematuuria esinemisel. Samuti juhul, kui esinevad urotrakti obstruktsiooni sümptomid, perekonnaanamneesis esineb polütsüstiline neeruhaigus (vanematel kui 20-aastastel patsientidel), KNH esineb G4 või G5 raskusastmes ning juhul, kui on vaja teha neerubiopsia. (13)

Ravijuhendi töörühma arvamusel võimaldab KNH diagnoosimine varajases raskusastmes, riski hindamine ning KNH jälgimine KNH progresseerumisele õigeaegselt reageerida ning seeläbi haiguse kulgu pidurdada. Oluline on riskitegurite vähendamine ning olemasolevate riskitegurite (nt aneemia, kõrgvererõhktõbi, atsidoos, hüperfosfateemia, hüpoalbumineemia, hüperparatüreoidism jne) hindamine ja ravimine. Vaatamata kõrge kvaliteediga tõendusmaterjali puudumisele on ravijuhendi koostamisel arvestatud kliinilist praktikat ja ravijuhendi sihtrühma ning sõnastatud vastavad soovitus KNH-ga patsientide jälgimiseks.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K9.

23

Kroonilise neeruhaigusega patsientidel hoidke ravitulemuste parandamiseks vererõhk alla 140/90 mm Hg.

24

Albuminuuria, diabeedi ja/või südame ja veresoonkonna haiguste riskiteguri esinemisel on kroonilise neeruhaigusega patsientidel optimaalne hoida vererõhk alla 130/80 mm Hg.

Süstemaatilises ülevaates, mis sisaldas 11 randomiseeritud uuringut, võrreldi madalamaid vererõhuväärtusi tavapäraste vererõhu sihtväärtustega, ning nende seost SVH tüsistuste (müokardiinfarkt, insult, südamepuudulikkus) ja suremusega. Statistiliselt olulist erinevust ei ilmnenud. (37)

15 RCT-st koosnev süstemaatiline ülevaade uuris kõrgvererõhktõve ravi ja vererõhu sihtväärtuste seost üldsuremuse ning kardiovaskulaarse suremusega üle 60-aastastel patsientidel. Vererõhuravi puhul vähenes kardiovaskulaarne suremus, kuid mitte üldsuremus. Väga madalaid vererõhuväärtusi ei peeta vanemaealistel ohutuks. (3, 38)

Retrospektiivse kohortuuringu tulemused näitasid, et kõige väiksem risk KNH süvenemiseks ESRD-ni või surmaga lõppemiseks on siis, kui süstoolne vererõhk on 130–139 mm Hg ja diastoolne vererõhk 60–79 mm Hg. Kui vererõhuväärtused on eelnimetatutest kõrgemad või madalamad, on tulemusnäitajad halvemad. (39)

Ravijuhendite soovitusel põhinevad ühel metaanalüüsil ja viiel kohortuuringul ning jäävad seisukohale, et vererõhu ravi on vaja alustada, kui vererõhk on 140/90 mm Hg. Kui patsiendil esineb lisaks ka albuminuuria, tuleks vererõhu ravi alustada 130/80 mm Hg vererõhuväärtuste juures. Sealjuures peaks sihtväärtus olema alla 130/80 mm Hg või albuminuuria puhul alla 125/75 mm Hg. Rõhutatakse, et soovitatavad vererõhu sihtväärtused ei sõltu KNH raskusastmest, vaid diabeedi või albuminuuria olemasolust. (3, 8)

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K10.

25

Kroonilise neeruhaiguse progresseerumise pidurdamiseks kindlustage parim võimalik diabeedi kompensatsioon.

Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel hoidke glükohemoglobiini (HbA1c) väärtus alla 53 mmol/mol ehk alla 7%.

Oluline on tagada patsiendi ohutus – madalad HbA1c väärtused (alla 48 mmol/mol ehk alla 6,5%) seostuvad kõrgema hüpopglükeemiariskiga.

Süsteematisi ülevaateid ega metaanalüüse KNH-ga patsiendi HbA1c ega glükoosi väärtuste kohta ei leidunud. Ravijuhendid toetuvad neljale suure valimiga retrospektiivsele kohortuuringule ning keskenduvad SVH tüsistustele (3, 40–46). Lühema jälgimisperioodi jooksul ei avaldunud intensiivsema diabeediravi eelis neerupuudulikkuse pidurdamisel. Kahe kohortuuringu tulemused näitasid intensiivse diabeediravi rühmas hüpoglükeemia esinemissageduse suurenemist 1,5 kuni kolm korda (43, 45). Jätku-uuringus leiti parema glükeemilise kontrolli puhul vähem püsivat eGFR-i alanemist ning vähem ESRD väljakujunemist (47, 48).


Kolme kohortuuringu tulemused kinnitavad, et liiga range diabeediravi on seotud suurenenud hüpoglükeemia riskiga ning ei paranda patsiendi ravitulemusi (49–51). Üks kohortuuring näitas diabeedi ja KNH-ga patsientide suuremat suremust, kui HbA1c oli madalam kui 6,5% või kõrgem kui 8% (52).

Glükohemoglobiin ei pruugi olla KNH ja diabeediga patsiendi jaoks kõige täpsem vahend diabeediravi hindamiseks, kuna erütrotsüütide eluiga on KNH-ga patsiendil lühenenud ning sellest tulenevalt on glükohemoglobiini tase tegelikkusest madalam. Samuti võivad nii rauaasendusravi kui ka erütropoetiinravi põhjustada glükohemoglobiini väärtuse vähenemise. Oluline on igapäevane glükoosi väärtuste hindamine. (3, 40-42)

Kohortuuringute ja ravijuhendite alusel saab järeldada, et et diabeediravi eesmärk on hoida KNH-ga patsientidel HbA1c *ca* 53 mmol/mol (*ca* 7,0%) juures. Kõrgemad väärtused seostuvad lineaarselt suuremate tüsistuste esinemisega, sh ESRD väljakujunemisega. Ravi kaugem eesmärk on ära hoida mikrovaskulaarsete tüsistuste teke.

Ravijuhendi töörihm toonitab, et ohutuse tagamiseks võib HbA1c eesmärkväärtus olla kõrgem, juhul kui patsiendil esineb kaasuvaid haiguseid, tal on lühem eeldatav eluiga või on oht hüpoglükeemia tekkimiseks. Tuleb kaaluda rangest diabeediravist saadavat kasu (kaugtüsistuste ennetamine) ja kaasnevat suurenenud hüpoglükeemiariski. Kuna tegemist on patsiendi tervislikku seisundit ja elukvaliteeti oluliselt mõjutava raviotsusega, otsustas ravijuhendi töörihm patsiendi kasu silmas pidades sõnastada tugeva soovitusel.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K11.

26	Asümptomaatilise hüperurikeemia ravi kusihapet alandavate ravimitega ei ole kroonilise neeruhaiguse progresseerumise vähendamiseks piisavalt tõendatud.
 27	Kroonilise neeruhaigusega patsientide hüperurikeemia käsitluses on vajalik puriinivaene dieet, eluviisi korrigeerimine, vajadusel diureetilise ravi vähendamine. Allopurinooli näidustuse korral (sümptomaatiline hüperurikeemia) alustage ravi väikeste annustega. Korrigeerige annust vastavalt kusihappe väärtusele.

Kolmes metaanalüüsis leiti tugev seos hüperurikeemia ja KNH esmashaigestumise vahel ning järeldati, et tõusnud kusihappe tase on KNH iseseisev riskitegur (53–55). Nelja süstemaatilise ülevaate tulemuste alusel seostub kusihappe taseme langetamine madalama S,P-Crea ja kõrgema eGFR-i väärtustega, stabiilsema neerufunktsiooni ning aeglasema KNH süvenemisega (56–59).

KNH-ga patsientidele kusihappe taset langetava ravimi annustamist ja kõrvaltoimete riski on käsitletud ühes süstemaatilises ülevaates ja kahes süstemaatilises kirjanduse ülevaates. Kliinilised uuringud ei ole seoseid allopurinooli raskete kõrvaltoimete ja neerufunktsiooni vähenemise vahel üheselt kinnitanud. Kõrvaltoimed ilmnevad enam ravi alustamisel ja annuse liiga kiirel suurendamisel. Suurte säilitusannuste ja raskete ülitundlikkusreaktsioonide esinemissageduse vahel ei ole seost leitud. Näidustuse korral (nt podagra, neerukivitõbi, kusihappenefroopia) soovitatakse hüperurikeemia ravi allopurinooliga alustada väikeses annuses. (59–61)

Sarnased on ka rahvusvaheliste reumatoloogia erialaseltside podagra ravi põhimõtted, mis soovitavad allopurinooli algannuseks KNH-ga patsiendile mitte rohkem kui 50–100 mg/päevas. Vajadusel võib annust suurendada kahe kuni viie nädala tagant, kuni saavutatakse kusihappe eesmärkväärtus alla 360 µmol/L. (62, 63)

Ravijuhendites tõdetakse, et hüperurikeemia ravi võib pidurdada KNH süvenemist, kuid ebapiisava tõenduse tõttu ei anta soovitusi kusihapet langetava ravimi rutiinseks kasutamiseks (3, 8, 11). G1–G3 raskusastmes KNH-ga patsiente käsitlev ravijuhend ei soovita asümptomaatilise hüperurikeemia korral kusihappe taset langetavaid ravimeid tarvitada, kuna puuduvad piisavad teadmised ravimite kõrvaltoimete kohta (11).

Sekundaarse hüperurikeemia ravi kohta leitud tõenduse kvaliteet on mõeldukas kuni madal. Kaasatud süstemaatilised ülevaated põhinevad kohortuuringutel ja väikese valimiga RCT-l. Piisavalt kvaliteetse tõenduse puudumisel ja võimalike kõrvaltoimete riski arvesse võttes ei soovita ravijuhendi töörühm asümptomaatilise hüperurikeemia korral KNH-ga patsiendile medikamentoosset ravi kusihapet

langetavate preparaatidega. Kusihappe taseme korrigeerimiseks tuleks esmalt soovitada patsiendile eluviisi muudatusi ja piisavat vedelikutarbimist. Tähelepanu tuleb pöörata kusihappe taset tõstvate ravimite (näiteks tiasiiddiureetikumid) kasutamisele. Võimalusel võiks nende annust vähendada või asendada preparaadiga, millel pole mõju kusihappe tasemele.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtted KNH_EvSu_K12; KNH_EvSu_K14_II.

28

KNH tüsistuste (aneemia, kõrgvererõhktõbi, hüpokaltseemia, hüperkaleemia, hüperfosfateemia, sekundaarne hüperparatüreoos, atsidoo, hüpoalbumineemia, kardiovaskulaarsed tüsistused) õigeaegseks raviks on vajalik koostöö nefroloogiga. Tüsistuste teke kroonilise neeruhaigusega patsientidel sõltub kroonilise neeruhaiguse raskusastmest.

KNH tüsistuste teke (aneemia, sekundaarne hüperparatüreoos, metaboolne atsidoo jne) sõltub otseselt eGFR-i väärtusest ja albuminuuria/proteinuuria suuruselt. Tähelepanu peaks pöörama tüsistuste ennetamisele, et vähendada suremust, KNH progresseerumist ESRD-ks ning teisi võimalikke kaasuvaid tüsistusi, samuti on eesmärk vähendada ravikulusid.

Prospektiivses uuringus leiti, et KNH-ga patsientide ESRD väljakujunemise või surma risk oli suurem G3b–G5 raskusastmetes (64). Metaanalüüsis leiti, et suurem albuminuuria ja madalam eGFR on diabeediga patsientidel oluliseks kardiovaskulaarse ja üldsuremuse riskiteguriks (65). Võrdleva uuringu andmetel on neerupuudulikkus riskitegur SVH tüsistuste tekkeks stabiilse stenokardiaga patsientidel ja viitab halvale prognoosile (66). Nii neerufunktsiooni vähenemine kui ka äge neerupuudulikkus suurendavad SVH-sse suremise riski ja südamepuudulikkuse süvenemist (67).


Süstemaatilises ülevaates (47 kohortuuringut) hinnati KNH-ga patsientide seerumi fosfaadi, parathormooni ja kaltsiumi väärtuste seost üldsuremuse, SVH suremuse ja surmaga mitte lõppevate SVH-ga. Tulemuste alusel on sel patsientide rühmal seos kõrgenenud seerumi fosfaadi väärtuste ning üldsuremuse vahel. (68)

Ühes retrospektiivses kohortuuringus uuriti seerumi fosfaadi kontsentratsiooni seoseid veresoonte ja südameklappide kaltsifitseerumisega. Jõuti järeldusele, et kõrgem fosfaadi kontsentratsioon seerumis, kuigi veel normi ülemisel piiril, on mõõduka KNH-ga patsientidel seotud veresoonte ja südameklappide lubjastumisega. (69)

Tabel 1. KNH komplikatsioonide esinemissagedus KNH raskusastme alusel (70, 71)

Komplikatsioonid	KNH raskusaste eGFR alusel (mL/min/1,73 m ²)				
	≥ 90	60–89	45–59	30–44	< 30
Aneemia (Hb alla 120 g/L meestel; Hb alla 135 g/L naistel)	4%	4,7%	12,3%	22,7%	51,5%
Hüpertensioon (RR võrdne või suurem kui 140/90 mm Hg)	18,3%	41%	71,8%	78,3%	82,1%
Vitamiin D (25-OH) defitsiit	14,1%	9,1%	10,7%		27,2%
Atsidoos (vesinikkarbonaat alla 21 mmol/L)	11,2%	8,4%	9,4%	18,1%	31,5%
Hüperfosfateemia (fosfaat suurem või võrdne 1,5 mmol/L)	7,2%	7,4%	9,2%	9,3%	23%
Hüpoalbumineemia (albumiin alla 35 g/L)	1%	1,3%	2,8%	9%	7,5%
Hüperparatüreoos (parathormoon suurem või võrdne 7,4 pmol/L)	5,5%	9,4%	23%	44%	72,5%

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K13.

	<p>Aneemia diagnoosimiseks määrake hemoglobiini kontsentratsioon kroonilise neeruhaigusega patsientidel järgmise sagedusega:</p> <ul style="list-style-type: none"> - eGFR alla 45 mL/min/1,73 m² korral (G3b) üks kord aastas; - eGFR alla 30 mL/min/1,73 m² korral (G4–G5) kaks korda aastas. <p>Diagnoosige kroonilise neeruhaiguse aneemiat, kui hemoglobiini väärtus on alla 110 g/L.</p> <p>Juhul kui eGFR on võrdne või kõrgem kui 60 mL/min/1,73 m² (G1–G2), on aneemial suurema tõenäosusega muud põhjused.</p>
---	---

Hemoglobiini (Hb) taseme määramise vajalikkuse ja sageduse kohta saadud andmed põhinevad kohortuuringul, mis hindas aneemia levimust ning aneemia seost neerufunktsiooni vähenemisega. Uuringu raames tehtud läbilõikeuring näitas, et aneemia esinemissagedus on KNH rühmas üldrahvastikuga võrreldes kaks korda suurem ning aneemia ja neerufunktsiooni taseme vahel oli negatiivne korrelatsioon. (72, 73)

Eelmainitud kohortuuringu andmetel põhineb ka retrospektiivne kohortuuring, milles järeldati, et suurem U-Alb/U-Crea on seotud aneemia esinemisega, sõltumata seejuures KNH raskusastmest. Ka madalama eGFR-i ja aneemia esinemissageduse kasvu vahel on seos. eGFR-i taseme ja aneemia vaheline statistiline seos on tugevam kui albuminuuria suuruse ja aneemia vaheline seos. (70)

Ravijuhendite soovitude alusel võib KNH-ga patsientidel aneemiat diagnoosida, kui Hb tase on meestel alla 130 g/L ja naistel alla 120 g/L (3, 74). Kahes ravijuhendis on aneemia diagnoosimise kriteeriumiks Hb alla 110 g/L (8, 75). Hb kontsentratsiooni määramise sagedus KNH-ga seotud aneemia diagnoosimiseks sõltub KNH raskusastmest (eGFR alla 45 mL/min/1,73 m² korral (G3b) üks kord aastas, eGFR alla 30 mL/min/1,73 m² korral (G4–G5) kaks korda aastas) (74).

Renaalse aneemia jälgimiseks tuleb Hb kontsentratsiooni KNH G3–G5 raskusastmega patsientidel määrata vähemalt kord iga kolme kuu tagant (74).

Renaalne aneemia on keerulisem ja komplekssem protsess, mille põhjuseks ei ole ainult erütropoetiini defitsiit. Olulist rolli mängib erütrotsüütide eluiga, raua staatus, lisaks B₁₂-vitamiini ja folaadi tase. KNH-ga ja aneemiaga patsientidel (sõltumata KNH raskusastmest) peab aneemia diagnoosimine sisaldama hemogrammi, retikulotsüütide arvu, seerumi ferritiini taseme, seerumi transferriini küllastatuse ning vitamiin B12 ja folaadi taseme määramist. (3, 8, 74, 75)

Kui eGFR on 60 mL/min/1,73 m² või suurem, on tõenäolisem, et aneemia põhjuseks ei ole KNH (74).

Töörühma hinnangul tuleb vaatamata kõrge kvaliteediga tõendusmaterjali puudumisele anda suunised, millal tuleb KNH-ga patsientidel Hb määrata. See on vajalik, et õigeaegselt tuvastada renaalne aneemia, alustada spetsiifilist ravi ning parandada ravitulemust.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K16.

Krooniline neeruhaigus ja ravimid

Metformiin

30

Kroonilise neeruhaigusega patsientidel arvestage metformiini kasutamisel ja annustamisel neerufunktsiooni:

- eGFR 30–45 mL/min/1,73 m² (G3b) – vähendage annust;
- eGFR alla 30 mL/min/1,73 m² (G4–G5) – lõpetage kasutamine.

Metformiin on esmavalik 2. tüüpi diabeedi ravis, mis lisaks glükeemilisele kontrollile ja kolesteroolitaseme langetamisele vähendab diabeediga patsientidel SVH tekkimise riski ja üldist suremust (76). Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel on metformiini kasutamine seotud kõrgema laktatsidoosi tekkeriskiga, mistõttu soovitatakse neerufunktsiooni vähenemise puhul metformiini annust vähendada või ravi lõpetada (3).



Kolmes süstemaatilises ülevaates, mis käsitlesid metformiini toimet ja kõrvaltoimeid KNH-ga patsientidele, analüüsiti metaanalüüside, võrdlus-, vaatlus- ja juht-kontrolluuringute tulemusi. Süstemaatiliste ülevaadete tulemuste põhjal järeldati, et G1–G2 raskusastme KNH puhul (eGFR suurem või võrdne 60 mL/min/1,73 m²) ei suurenda metformiini kasutamine laktatsidoosi tekkimise riski. G3b raskusastmes KNH puhul (eGFR 30–44 mL/min/1,73 m²) soovitatakse metformiini annust vähendada ning G4–G5 raskusastmes KNH korral (eGFR alla 30 mL/min/1,73 m²) ravi lõpetada. (76-78)

Ühes ravijuhendis soovitatakse nefrotoksiliste ainete manustamine ajutiselt lõpetada, kui eGFR on alla 60 mL/min/1,73 m² ning kui ägeda neerukahjustuse tekkerisk on kaasuva haiguse tõttu suurem. Metformiini võib kasutada täisannuses juhul, kui KNH-ga patsiendi eGFR on üle 45 mL/min/1,73 m². Annust peab vähendama, kui eGFR on 30–44 mL/min/1,73 m² ning ravi metformiiniga lõpetama, kui eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m². (3)

NICE'i 2. tüüpi diabeedi ravijuhend soovib metformiini annust vähendada, kui S,P-Crea tase ületab 150 µmol/L või eGFR on alla 45 mL/min/1,73 m² ning ravi metformiiniga lõpetada, kui S,P-Crea tase on üle 170 µmol/L või eGFR alla 30 mL/min/1,73 m² (79). Kolmas ravijuhend soovib metformiini annust 50% võrra vähendada kerge eGFR alanemise puhul (60–90 mL/min/1,73 m²) ja vältida metformiini kasutamist eGFR-ga alla 59 mL/min/1,73 m² (13).

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K14_I.

Mittesteroidsed põletikuvastased ained

	Kontrollige pikaajaliselt mittesteroidseid põletikuvastaseid aineid (MSPVA-sid) kasutataval kroonilise neeruhaigusega patsientidel neerufunktsiooni. Kontrollimise sagedus sõltub neeruhaiguse progresseerumise kiirusest.
	Vältige kroonilise neeruhaigusega patsientidel MSPVA kasutamist, kui eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m ² (G4–G5).

Süstemaatilises ülevaates MSPVA mõju kohta KNH progresseerumisele leiti, et MSPVA-de kasutamine tavalises annuses ei soodusta neerufunktsiooni vähenemist. Suures annuses põhjustasid MSPVA-d kiiret neerufunktsiooni vähenemist, kuid süstemaatilistest ülevaatest ei selgu, mis on suur ravimite annus. Samuti pole selge, milline ajaperiood on tavaannuses MSPVA-de kasutamiseks ohutu. Pole ka teada, kas MSPVA-de kasutamine võib olla mõõduka ja raske KNH väljakujunemise põhjuseks. (80)


Ravijuhendid soovivad MSPVA-sid KNH puhul ettevaatusega kasutada ning vältida nende pikaajalist tarvitamist (3, 8, 13). Soovitatav on vältida MSPVA kasutamist patsientidel, kelle eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² ning mitte tarvitada MSPVA-d koos teiste nefrotoksiliste preparaatidega (liitium, RAAS antagonistid). Pikaajaline MSPVA kasutamine ei ole näidustatud eGFR-ga alla 60 mL/min/1,73 m². (3)

Regulaarselt MSPVA-sid tarvitavatel patsientidel on soovitatav kontrollida neerufunktsiooni vähemalt üks kord aastas. KNH-ga patsientidel on soovitatav eGFR-i regulaarselt kontrollida, kontrollimise sagedus sõltub neerufunktsioonist ja kaasuvatest riskifaktoritest (vt lisa 3). (8)

Tõendusmaterjal on madala kvaliteediga, RCT-sid MSPVA mõju kohta KNH progresseerumisele ei ole tehtud. Samuti ei ole andmeid, kas MSPVA-d tõstavad KNH tekkeriski. MSPVA-de laialdase kasutamise tõttu (sh KNH-ga patsientidel) pidas tööriühm vajalikuks sõnastada soovitus MSPVA-de kasutamise ning ravi jälgimise kohta KNH-ga patsientidel.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K14_I.

Reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi antagonistid ja mineralokortikoidide retseptorite antagonistid

33	Kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kellel esineb albumiuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis üle 30 mg/mmol või üle 300 mg/g, A3), kasutage vastunäidustuste puudumisel kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks reniin-angiotensiin-aldosteroon-süsteemi (RAAS) antagonistide.
34	Kõigil diabeetilise nefropaatiaga kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kellel esineb albumiuria (albumiini ja kreatiniini suhe uriinis üle 3 mg/mmol või üle 30 mg/g, A2), kasutage sõltumata kõrgvererõhktõve olemasolust vastunäidustuste puudumisel kroonilise neeruhaiguse progresseerumise aeglustamiseks RAAS antagonistide.
35	Kui pärast RAAS antagonistiga ravi alustamist alaneb eGFR rohkem kui 25% algväärtusest, on soovitatav välistada teised neerufunktsiooni vähenemise põhjused (hüповoleemia, südamepuudulikkus, nefrotoksilised ravimid jt põhjused), vähendada RAAS antagonistide annust ja kontrollida kahe nädala jooksul uuesti neerufunktsiooni.
36	Kui kroonilise neeruhaiguse korral alustatakse ravi RAAS antagonistidega ja/või mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega, tuleb arvestada eGFR-i ja kaaliumi tasemega järgnevalt: <ul style="list-style-type: none"> - mitte alustada ravi, kui enne ravi alustamist on kaaliumi tase kõrgem kui 5,5 mmol/L; - pärast ravi alustamist või ravimi annuse suurendamist tuleb kahe nädala jooksul hinnata kaaliumi taset veres ja eGFR-i.
37	Hüperkaleemia tekkimisel (kaalium üle 6 mmol/L) lõpetage ajutiselt ravi RAAS antagonistidega ja mineralokortikoidide retseptorite antagonistidega, välistage teised hüperkaleemia põhjused ja konsulteerige nefroloogiga.
	Hoiduge kroonilise neeruhaigusega patsientidel AKEI ja ARB-i kombinatsioonravist.

Kahes süstemaatilises ülevaates ja ühes metaanalüüsis leiti, et KNH-ga ja/või diabeediga patsientidel, kelle raviskeemis oli angiotensiini konverteeriva ensüümi inhibiitor (AKEI) või angiotensiin 1 retseptorite blokaator (ARB), oli S,P-Crea kahekordistumise risk teiste vererõhuravimite rühmadega võrreldes oluliselt väiksem. Samuti täheldati AKEI ja ARB-i rühmas albuminuuria ja proteinuuria vähenemist. Eelnimetatud tulemused selgusid järgmistest RCT-dest: RENAAL (Reduction of Endpoints in NIDDM with the Angiotensin II Antagonist Losartan), HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation), DIAB-HYCAR (type 2 DIABetes, Hypertension, Cardiovascular Events and Ramipril), AASK (The African American Study of Kidney Disease and Hypertension trial), UKPDS (The UK Prospective Diabetes Study). (81–83)

Süstemaatilises ülevaates järelitati, et RAAS antagonistide renoprotektiivne toime ei ole seotud ainult antihüpertensiivse efektiga, kuna erinevates uuringurühmades oli antihüpertensiivsete preparaatide mõju vererõhule võrdne (81).

Süstemaatilises ülevaates RAAS antagonistide toimete ja kõrvalmõjude kohta KNH-ga patsientidele toodi välja 39 uuringu tulemused, kus leiti, et AKEI või ARB-i monoterapia tõstab hüperkaleemia riski, kusjuures risk hüperkaleemiaks suureneb neerufunktsiooni vähenemise puhul (84).

Kahe süstemaatilise ülevaate ja metaanalüüsi tulemuste põhjal selgus, et AKEI ja ARB-i kombineeritud ravil oli soodne toime albuminuuriale ja proteinuurile. Tulemused KNH progresseerumise, hüperkaleemia ja hüpotoonia tekkeriski kohta olid vasturääkivad (82–85). ONTARGET RCT tulemustest selgus, et vaatamata proteinuuria vähenemisele oli kombineeritud teraapia ateroskleroosi ja diabeediga KNH-ga patsientidel seotud halvema prognoosiga (neerufunktsiooni vähenemine, dialüüsravi alustamine, surm) (86).

Kolmes süstemaatilises ülevaates käsitleti mineralokortikoidide retseptorite antagonistide (MRA) kasutamist KNH-ga patsientidel. Diabeetilise nefropaatiaga patsientidel leiti müokardi perfusiooni paranemine selektiivse MRA kasutajate rühmas võrreldes tiasiiddiureetikumraviga. Kolmes süstemaatilises ülevaatesse kaasatud randomiseeritud uuringus leiti MRA soodne mõju natriureetilise peptiidi tasemele. MRA lisamine AKEI-le või ARB-ile vähendas proteinuuriat, langetas süstoolset ja diastoolset vererõhku, kuid samas suurenes hüperkaleemia tekkerisk. Soodsat mõju eGFR-ile kombineeritud ravi korral RAAS antagonistide ja MRA-ga ei leitud. (87–89)

RAAS antagonistide mõjusid ja kõrvaltoimeid käsitleti viies ravijuhendis. Ravijuhendite soovitusel on oma tõendus põhise tugevuselt ja ka sisult varieeruvad, kuid kokkuvõtlikult saab väita, et ACEI-d või ARB-i soovitataks kasutada KNH ja diabeediga patsientidel, kellel esineb albuminuuria (ööpäevane albumiini eritumine uriiniga 30–300 mg) ning ilma diabeedi diagnoosita KNH-ga patsientidel, kellel ööpäevane albumiini eritumine ületab 300 mg. Ilma albuminuuria KNH puhul sõltub kõrgevererõhktove ravi valik kaasuvatest haigustest. (3, 8, 12, 13, 90)

Ebapiisava tõendusmaterjali tõttu ei ole kombinatsioonteraapia ACEI ja ARB-iga KNH progresseerumise aeglustamiseks soovitatav (8). RAAS antagonistide ei soovitata kasutada neeruarteri stenoosi puhul. Ravi RAAS antagonistidega tuleks KNH-ga patsientidel ajutiselt lõpetada enne intravenoosse kontrastainega (KA) tehtavaid protseduure ja enne kirurgilisi operatsioone, samuti ägeda neerukahjustuse korral. (3, 13)

Uuringute tulemused ACEI ja ARB kombineeritud teraapia kohta on varieeruvad, mistõttu praegu konsensuslikku arvamust kombinatsioonteraapia kohta ei ole. Töörühma hinnangul ei saa tõendusmaterjali põhjal soovitada ACEI ja ARB-i kombinatsioonravi.

Ravi alustamist RAAS antagonistide väiksemate annustega tuleks kaaluda sel juhul, kui eGFR on alla 45 mL/min/1,73 m², samuti vanematel patsientidel, ning kui raviskeemis on teisi seerumi kaaliumi taset tõstvaid ravimeid (nt MRA-d) (3, 13). Kaaliumi taset ja eGFR-i tuleks kontrollida enne ravi alustamist ning 1–2 nädalat pärast ravi algust või annuse suurendamist. Kui kahe kuu jooksul pärast RAAS antagonistidega ravi alustamist tõuseb S,P-Crea püsivalt üle 30% või eGFR alaneb üle 25% algväärtusest või kaaliumi tase on kõrgem kui 5,6 mmol/L ning teised neerufunktsiooni vähenemise ja hüperkaleemia põhjused on välistatud, peab annust vähendama või ravi lõpetama ning suunama patsiendi nefroloogi konsultatsioonile. Kui pärast ravi alustamist langeb eGFR vähem kui 25% või S,P-Crea tase tõuseb vähem kui 30%, peab analüüsi 1–2 nädala jooksul kordama. (8, 13)

RAAS antagonistide annust pole vaja muuta, kui eGFR-i alanemine on väiksem kui 25% ja S,P-Crea tõuseb vähem kui 30% algväärtusest. Rutiinselt pole vaja ravi ACEI või ARB-ga lõpetada, kui eGFR-i väärtus on alla 30 mL/min/1,73 m², kuna preparaatidel on renoprotektiivne toime. (3, 8, 13)

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtted KNH_EvSu_K14_I, KNH_EvSu_K14_lisa_AKEARB.

Antiagregandid



Kui kasutate kroonilise neeruhaigusega patsientide südame ja vere-soonkonna haiguste primaarseks ennetuseks antiagregantravi, kaaluge võimaliku kardiovaskulaarse kasu ja veritsuse riski suhet.

Paljud epidemioloogilised uuringud näitasid, et KNH-ga patsientidel on risk haigestuda SVH-sse märkimisväärselt suurem võrreldes üldrahvastikuga. KNH-ga patsientidel on prognoos pärast SVH atakki oluliselt halvem vaatamata optimaalsele ravile (91–93). Aspiriini kasutamise ja sellest põhjustatud kõrvalmõjude kohta KNH-ga patsientidel uusi süstemaatilisi ülevaateid ega metaanalüüse ei leitud. Uuringute tulemused, mis käsitlevad KNH-ga patsientide puhul antiagregantravi kasutamist SVH primaarseks ennetamiseks, on vastuolulised.

RCT andmete *post hoc* analüüsi tulemustest selgus, et aspiriinil oli soodne mõju SVH ennetamisel KNH (eGFR alla 45 mL/min/1,73 m²) ja kõrgvererõhktõvega patsientidel. Verejooksu risk oli aspiriini tarvitajatel kõrgem, kuid kasu ületas siiski riski. Uuringus osalenud G4–G5 raskusastmes KNH-ga patsientide (eGFR alla 30 mL/min/1,73 m²) väikese arvu tõttu ei olnud võimalik vastava patsiendirühma tulemusi analüüsida. (91)

Retrospektiivses uuringus uuriti aspiriini mõju SVH tekkele KNH-ga patsientidel. Leiti, et aspiriini tarvitajate rühmas oli SVH risk oluliselt suurem, samuti oli S,P-Crea taseme kahekordistumine ja risk surra neerupuudulikkusesse aspiriini tarvitajate rühmas suurem. Verejooksu oht oli mõlemas rühmas võrreldav. (92)


Ülevaateartiklis kirjeldatud mitme metaanalüüsi, RCT ja vaatlusuuringu tulemustest selgus, et aspiriini tarvitajatel oli verejooksu risk suurem, samas olid tulemused aspiriini SVH-d ennetava toime kohta KNH-ga patsientidel vasturääkivad. Artiklis toodi välja kahe RCT tulemused, mis pole tõestanud väikese annuse aspiriini kasutamise positiivset toimet SVH progresseerumisele diabeedihaigetel. (93)

KDIGO ravijuhendis soovatakse antiagregantravi SVH primaarseks ennetamiseks, kuid hoiatatakse verejooksu riski eest (3). Ameerika Südameassotsiatsiooni ravijuhendis soovatakse SVH primaarseks ennetamiseks aspiriini kasutada KNH-ga patsientidel, kelle eGFR-i väärtus on alla 45 mL/min/1,73 m² (94).

Töörühma hinnangul on antiagregantravi kasutamine levinud, seetõttu sõnastati soovitus kaaluda KNH-ga patsientidel antiagregantravi kasu ja riske.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtted KNH_EvSu_K14_I; KNH_EvSu_K14_lisa_antiagregant.

Digoksiin

	<p>Kroonilise neeruhaigusega patsientidel arvestage digoksiini annustamisel neerufunktsiooni, suurt individuaalset varieeruvust seerumi terapeutilise kontsentratsiooni saavutamisel ja kõrvaltoimete tekkimisel. Ravimi manustamist alustage väiksemates annustes ja hoidke seerumi terapeutiline kontsentratsioon pigem madalamal tasemel.</p>
---	--

Leitud tõendusmaterjali kvaliteet on madal, tuginedes ühele süstemaatilisele kirjanduse ülevaatele, digoksiini farmakokineetikal analüüsivatele väikese valimiga kohortuuringutele ja ühele kolme RCT-d käsitlevale ülevaateartiklile. Uuringutesse ei ole kaasatud raske neerufunktsiooni vähenemisega patsiente.

Uuringute tulemuste põhjal piiravad digoksiini kasutamist kitsas terapeutiline vahemik ja keerukas farmakokineetika, sealjuures suur individuaalne varieeruvus. Digoksiini toksiliste toimete risk on suurem vanemaealistel, vähenenud neerufunktsiooniga ja polüfarmakoteraapiat saavatel patsientidel. Toksiliste toimete vältimiseks on soovitatav kasutada väikeseid raviannuseid (kuni 0,125 mg päevas) ja määrata regulaarselt ravimi kontsentratsioon verest. Vähenenud neerufunktsiooniga patsientide puhul on oluline arvestada digoksiini pikenenud poolväärtusajaga. KNH-ga patsientidel saavutatakse ravimi tasakaalukontsentratsioon tavapärasest (7–10 päeva) hiljem, kuni 3–4 nädalat pärast ravi alustamist. Otstarbekas on pärast ravi alustamist kontrollida digoksiini kontsentratsiooni varases perioodis (7–10 päeva) ja eeldatava tasakaalukontsentratsiooni saavutamisel (3–4 nädalat). Digoksiini eesmärkväärtused soovitatakse hoida vahemikus 0,5–0,9 ng/mL. (95–98)

Digoksiini farmakokineetikale tuginedes peab KDIGO ravijuhendi töörühm oluliseks korrigeerida digoksiini annust vastavalt ravimi plasmakontsentratsioonile. Vähenenud neerufunktsiooniga (eGFR alla 60 mL/min/1,73 m²) patsientidel peab kaasuva ägeda haigestumise korral digoksiinravi ajutiselt katkestama. (3)

Töörühma hinnangul on digoksiin Eestis laialdaselt kasutatav ravim. Vaatamata kõrge kvaliteediga tõendusmaterjali puudumisele on vajalik vastav soovitus digoksiini annustamise kohta.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K14_II.

Statiinid

41	Kaaluge kõikidel kroonilise neeruhaigusega patsientidel südame ja veresoonekonna haiguste primaarses ja sekundaarses ennetuses statiinravi kasutamist.
42	Statiinide kasutamine on näidustatud: <ul style="list-style-type: none">- kõigil üle 50-aastastel kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kelle eGFR on alla 60 mL/min/1,73 m² (G3a–G5);- üle 50-aastastel kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kelle eGFR on 60 mL/min/1,73 m² või rohkem (G1–G2) südame ja veresoonekonna haiguste riski hindamise alusel;- kõigil alla 50-aastastel kroonilise neeruhaigusega patsientidel lähtuvalt südame ja veresoonekonna haiguste riskist.

Kõrge ja mõõduka kvaliteediga süstemaatilised ülevaated statiinravi mõju ja kõrvaltoimete kohta KNH-ga patsientidel kinnitavad statiinide soodsat mõju SVH preventtsioonis. Statiinravi vähendab KNH-ga patsientide üld- ja kardiovaskulaarset suremust, müokardi infarktide esinemist ja muid tõsiseid kardiovaskulaarseid sündmusi (99–103). Võimalik, et statiinide soodne mõju oleneb KNH raskusastmest: neeruasendusravi (NAR) vajavatel patsientidel ei ole statiinid näidanud samaväärselt head kardioprotektiivset toimet (103, 104). Uuringute tulemused statiinide mõju kohta insultide ennetamisel ei ole ühesed: kolmes uuringus tuuakse välja insultide vähenemine (100, 101, 105), kaks uuringut, sealhulgas ka Cochrane'i süstemaatiline ülevaade, ei näe platseeboga võrreldes olulist erinevust (99, 102).

Ravijuhendid käsitlevad KNH-d kui olulist SVH riskitegurit. Risk suureneb võrdeliselt neerufunktsiooni vähenemisega, olles suurim lõppstaadiumi neerupuudulikkusega patsientidel. (3, 8, 11–13, 106–108)

Kohortuuringule tuginedes toob KDIGO töörihm välja, et risk suureneb ka vanusega, olles suurim üle 50-aastaste KNH-ga patsientide (GFR alla 60 mL/min/1,73 m²) seas. Selles patsientide rühmas on risk saada müokardiinfarkt või surra koronaarhaiguse tõttu ligilähedane varasemalt müokardiinfarkti põdenud haigetega. (107)

Kolmes ravijuhendis esitatud kõrge kvaliteediga uuringute tulemuste põhjal sõnas-
tatud soovitude alusel vähendab statiinravi KNH-ga patsientidel üld- ja kardio-
vaskulaarset suuremat ning raskeid kardiovaskulaarseid sündmusi (müokardi-
infarkt, ajuinfarkt, koronaararterite revaskulariseerimine) (11, 13, 107). NICE'i
kardiovaskulaarse riski hindamise ja preventtsiooni juhendi raames tehtud süste-
maatilise ülevaate alusel vähendavad statiinid KNH-ga patsientidel mitte-letaalse
müokardiinfarktide ja ajuinsultide esinemist (mõõdukas tõenduse kvaliteet) (106).

Vähesele tõendusele ja statiinravi suurte annustega kaasnevatele riskidele viida-
tes hoiduvad KNH-d käsitlevad ravijuhendid LDL-kolesterooli (LDL-Chol)
eesmärkväärtuste esitamisest. Euroopa Kardioloogide Seltsi koostatud düslipi-
deemia ravijuhend seab järgmised eesmärgid:

- kui eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m², on LDL-Chol eesmärkväärtuseks vähem
kui 1,8 mmol/L või vähemalt 50%-line langus, kui LDL-Chol baasväärtus on
1,8–3,5 mmol/L;
- kui eGFR on 30–59 mL/min/1,73 m², on LDL-Chol eesmärkväärtuseks vähem
kui 2,6 mmol/L või vähemalt 50%-line langus, kui LDL-Chol baasväärtus on
2,6–5,2 mmol/L (109).

Ravijuhendi tööriühm leidis, et kuna KNH-ga patsientide SVH risk on kõrgem
kui tavaelanikkonnal ja statiinravi on neil patsientidel näidanud soodsat mõju
kardiovaskulaarsete sündmuste ja suurema vähendamisel, on oluline kaaluda
statiinravi alustamist kõigil KNH-ga patsientidel. Kindlasti on vaja statiinravi
alustada kõigil üle 50-aastastel KNH-ga patsientidel, kelle eGFR on alla 60 mL/
min/1,73 m². Nende patsientide ravi alustamine ei sõltu LDL-Chol väärtusest.

Üle 50-aastastel G1 ja G2 raskusastme KNH-ga patsientidel ja kõigil alla 50 aasta
vanustel KNH-ga patsientidel (olenemata KNH raskusastmest) tuleks statiinravi
määramisel lähtuda üldisest SVH riskist (diabeet; varasem müokardiinfarkt või
koronaararterite revaskuleerimine, ajuinsult; 10 aasta letaalse kardiovaskulaarse
sündmuse risk SCORE-tabeli alusel – vt lisa 4). Euroopa Kardioloogide Seltsi
düslipideemia ravijuhendi alusel tuleks statiinravi alustamisel arvestada LDL-
Chol ja SCORE tulemuse kombinatsiooni (109).

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K14_
statiinid.

Aminoglükosiidide kasutamisel kroonilise neeruhaigusega patsientidel annustage ravimit vastavalt seerumi kontsentratsiooni tasemele.

Ülevaateartiklite alusel tuleb aminoglükosiidide annustamisel arvestada, et tegemist on kitsa terapeutilise vahemiku ja kontsentratsioonist sõltuvate bakteritsiidsete antibiootikumidega, mille eliminatsioon toimub peaaegu täielikult neerude kaudu. Aminoglükosiidide farmakokineetiline varieeruvus on erinevatel inimestel suur. (110, 111)

Aminoglükosiidid on potentsiaalselt nefrotoksilise toimega, kumuleerudes kõrgete baaskontsentratsiooni väärtuste korral neerutuubulitesse. Nefrotoksilise toime vähendamiseks ja kiiremini efektiivse terapeutilise kontsentratsiooni saavutamiseks soovitatakse aminoglükosiidi kogu päevane annus manustada ühe korraga. (111, 112)



Ravimi annustamisel tuleks arvesse võtta patsiendi neerufunktsiooni, KNH-ga patsientidel on vajalik jälgida ravimi baaskontsentratsiooni seerumis ja selle järgi ravi korrigeerida (110–113).

Aminoglükosiidide kasutamise kohta ei ole ravijuhendites soovitusi sõnastatud. Ühes ravijuhendis viidatakse aminoglükosiidide farmakokineetikale ja farmakodünaamikale, tuginedes ravimi annuse vähendamise või annustamisintervalli suurendamise vajalikkusele, kui eGFR alaneb alla 60 mL/min/1,73 m². Vajalik on jälgida aminoglükosiidide baas- ja tippkontsentratsioone seerumis. Oluline on vältida ravi ajal teiste ototoksiliste ravimite kasutamist (näiteks furosemiid). (3)

Leitud tõenduse kvaliteet on madal, kuid soovitus sõnastamisel on töörühm arvestanud ravimi üleannustamisega kaasnevaid ohte ning täpsemast annustamisest saadavat kasu patsiendile. Kui ravi juhtimine ravimi baaskontsentratsiooni järgi ei ole võimalik (puudub analüüsi tegemise võimalus), ei soovita ravijuhendi töörühm KNH-ga patsientidele aminoglükosiide manustada.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K14_II.

D-vitamiin ja krooniline neeruhaigus

	Kroonilise neeruhaigusega patsientidele ei ole rutiinne D-vitamiini manustamine vajalik.
	Hüpovitaminoosi korral on kroonilise neeruhaigusega patsientidele D-vitamiini manustamisel soovitatav lähtuda laboratoorselt määratud vitamiin D (25-OH) tasemest plasmas (sarnaselt üldrahvastikule).

KNH-ga patsientidele D-vitamiini manustamist käsitlevad süstemaatilised ülevaated on madala kvaliteediga. Uuringute metoodika tõttu ei saa tulemusi üheselt kohandada kõigile KNH-ga patsientidele. Võimalik, et D-vitamiini lisamine raviskeemi vähendab KNH-ga patsientidel üld- ja kardiovaskulaarset suremust (114, 115) ning proteiinuuriat (116, 117), kuid senine suurim süstemaatiliste ülevaadete analüüs neid tulemusi ei kinnita. D-vitamiini ja selle asendusravi kohta tehtud 169 süstemaatilist ülevaadet ja metaanalüüsi hõlmanud uuring, kus analüüsiti 137 erinevat tulemusnäitajat, ei leidnud veenvat tõendust D-vitamiini tegeliku mõju kohta ühelegi uuritud tulemusnäitajale (118).

Ravijuhendites ei soovitata D-vitamiini rutiinselt raviskeemi lisada, kuna seni avaldatud madala tõendusega uuringutes (sh NICE'i ravijuhendi raames koostatud süstemaatilises ülevaates) ei ole selline tegevus näidanud patsiendikesksete tulemusnäitajate (suremus, kardiovaskulaarsed sündmused, KNH süvenemine, ESRD kujunemine, luumurrud) paranemist. Vitamiin D (25-OH) taseme määramist enne KNH G3 raskusastme kujunemist ei peeta vajalikuks. (3, 8, 11, 119)

Kui patsiendil on diagnoositud hüpovitaminoos, siis on D-vitamiini lisamine raviskeemi näidustatud. KNH-ga patsientide D-hüpovitaminoosi ravi peaks toimuma samamoodi nagu üldrahvastiku puhul. Esimeseks ravivalikuks on kolekaltsiferool. (3, 8, 11, 119) Hüperparatüreooosi korral tuleks vitamiin D (25-OH) taset kontrollida ja vajadusel lisada D-vitamiin või mõni selle aktiivne vorm raviskeemi. Aktiivsete D-vitamiini vormide kasutamisel tuleb arvestada hüperkaltseemia riskiga. (8,11, 119)

KNH-ga patsientidele D-vitamiini manustamist käsitlev tõendusmaterjal on eba piisav, eeskätt Eestis laialdaselt kasutatava kolekaltsiferooli kohta. Seetõttu ei soovita ravijuhendi töörihm D-vitamiini rutiinselt raviskeemi lisada. D-vitamiini vaeguse korral on vaja asendusravi ja siis tuleb KNH-ga patsiente ravida sarnaselt üldrahvastikuga.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K17.

Radioloogilised uuringud kroonilise neeruhaigusega patsientidel

46	Enne intravaskulaarse kontrastainega uuringu tegemist hinnake kõigil kroonilise neeruhaigusega patsientidel ägeda neerukahjustuse tekkimise riski.
47	Kui kroonilise neeruhaigusega patsiendile, kelle eGFR on alla 60 mL/min/1,73 m ² (G3a–G5), on vaja teha intravaskulaarse kontrastainega uuring, siis: <ul style="list-style-type: none">- eelistage iso- või madala osmolaarsusega kontrastaineid;- kasutage võimalikult väikest kontrastaine annust;- vältige enne ja pärast protseduuri nefrotoksiliste ravimite manustamist;- tagage piisav vedeliku manustamine enne protseduuri, protseduuri ajal ja pärast protseduuri;- määrake eGFR 48–96 tunni jooksul pärast protseduuri.
48	Vältige gadoliiniumisisaldusega kontrastainet kroonilise neeruhaigusega patsientidel, kellel on neerupuudulikkuse tõttu suurenenud risk nefrogeense süsteemse fibroosi tekkeks (eGFR alla 30 mL/min/1,73 m ² , G4–G5).

Kontrastaine (KA) kasutamisest põhjustatud äge neerukahjustus on üks juhtivatest haiglasises neerutalitlushäire tekkepõhjustest. Ühe süstemaatilise ülevaate alusel seostub KA nefropaatia suurema suremuse, sagedasemate kardiovaskulaarsete sündmuste ja ESRD esinemise ning pikenenud haiglaraviga. (120)

Metaanalüüsis leiti, et KA nefropaatia esmashaigestumus üldrahvastikus oli 6,4%. Esmashaigestumuse risk oli KNH-ga patsientidel 2,26 ja diabeediga patsientidel 3,1 korda suurem kui üldrahvastikus. (121)

Retrospektiivse vaatlusuuringu andmetel on joodi sisaldava intravaskulaarse KA kasutamisel oht nefropaatia tekkeks suurem patsientidel, kelle eGFR on alla 45 mL/min/1,73 m², ja seda hoolimata uuringueelsest piisavast vedeliku manustamisest ja teistest kaasuvatest riskiteguritest (122).

Oluliste patsiendipoolsete riskiteguritena nimetatakse uuringutes ja ravijuhendites veel eksikoosi, ägedat ja kroonilist südamepuudulikkust, hiljutist müokardiinfarkti, vererõhu langust uuringu tegemise ajal või pikemaajast hüpotensiooni, aneemiat, vanust, nefrotoksiliste ravimite manustamist. Risk on suurem KA arterisisemel manustamisel, kõrge osmolaarsusega või suurtes annustes KA manustamisel, samuti korduvate järjestikuste uuringute tegemisel. (3, 4, 13, 120, 123–128)

KA nefropaatia tekke vältimiseks või vähendamiseks on esmalt vaja tuvastada suure riskiga patsiendid ja kaaluda alternatiivina KA-vaba uuringumeetodi kasutamist (ultraheliuuring, ilma KA-ta nn natiiv-kompuutertomograafia või magnetresonantstomograafia) (3, 4, 13, 120, 122–128). Kui KA uuring on hädavajalik, soovitatakse kasutada võimalikult väikest KA kogust ning valida vähem nefrotoksiline KA (madalama osmolaarsusega või isosmolaarne), et vähendada KA kasutamisest põhjustatud ägeda neerukahjustuse tekkeriski (3, 4, 13, 123, 124, 127, 128).

Enne ja pärast protseduuri tuleb võimalusel ajutiselt katkestada kõigi nefrotoksiliste ravimite manustamine. Vajalik on tagada piisav vedeliku manustamine enne protseduuri, protseduuri ajal ja pärast protseduuri, manustades veenisiselt isotoonilist soolalahust või vesinikbikarbonaati ilma või koos N-atsetüültsüsteiiniga. (3, 4, 13, 120, 122–128)

S,P-Crea ja eGFR-i peaks määrama nii enne protseduuri kui ka 48–96 tunni jooksul pärast protseduuri (3, 4, 123, 126, 128).


Gadoliiniumoksiidi sisaldusega KA-d, mis on kasutusel magnetresonantstomograafiliste uuringute tegemisel, tuleks vältida patsientidel, kellel on kroonilise neerupuudulikkuse tõttu suurem risk nefrogeense süsteemse fibroosi tekkeks (eGFR on alla 15 mL/min/1,73 m²). Arstid peavad olema teadlikud riski-kasu suhtest enne gadoliiniumi sisaldusega KA kasutamist KNH-ga patsientidel, kelle eGFR on 15–29 mL/min/1,73 m². (3, 4, 13) Hemodialüüsravi saaval patsiendil tuleks pärast gadoliiniumiga uuringut teha dialüüsiprotseduur (3, 4).

Ravijuhendite soovitused on kooskõlas nii Euroopa Ravimiameti (EMA) kui ka Ameerika Ühendriikide Toidu- ja Ravimiameti (FDA) hoiatustega gadoliiniumi sisaldavate kontrastainete kasutamise kohta vähenenud neerufunktsiooniga patsientidel.

Kuigi tõendus gadoliiniumoksiidi kasutamise piiramise vajalikkuse kohta KNH-ga patsientidel on mõõdukas, lähtus ravijuhendi tööruhm selles küsimuses eelkõige patsiendi ohutusest ja sõnastas tugeva soovituset.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtte KNH_EvSu_K15.

Patsiendi suunamine erialaspetsialisti (nefroloogi) vastuvõtule

49	<p>Suunake nefroloogi konsultatsioonile kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kelle:</p> <ul style="list-style-type: none">- eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² (G4–G5);- eGFR on vahemikus 30–44 mL/min/1,73 m² (G3b) ning esineb albuminuuria (albumiini ja kreatiini suhe uriinis üle 30 mg/mmol või üle 300 mg/g, A3) ja/või aneemia (Hb alla 110 g/L) (vt lisa 5).
	<p>Nefroloogi konsultatsiooni vajavad kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kellel esmakordse neerukahjustuse avastamisel:</p> <ul style="list-style-type: none">- on kahtlus glomerulaarhaigusele;- on neerukahjustuse põhjus ebaselge või- esineb raviresistentne kõrgvererõhktõbi. <p>Kuseteede obstruktsiooni välistamiseks tuleb enne konsultatsiooni teha kõhuõõne ja vaagna ultraheliuuring.</p>

Õigeaegselt nefroloogi juurde suunatud KNH-ga patsientide suurem osakaal on väiksem võrreldes patsientidega, kelle dialüüsravi algas vähem kui kolm kuud pärast nefroloogi esmast konsultatsiooni (64, 129, 130). Varane nefroloogi vastuvõtule suunamine (aasta enne dialüüsravi) toob prospektiivse kohortuuringu alusel kaasa väiksemaid dialüüsieelseid ja ka dialüüsi alustamisega seonduvaid tervis-hoiukulusid (131).

Nefroloogi konsultatsiooni vajavad patsiendid, kellel on äge neerukahjustus või järsk püsiv eGFR-i alanemine, eGFR alla 30 mL/min/1,73 m² (KNH G4–G5), püsiv albuminuuria (U-Alb/U-Crea üle 30 mg/mmol), KNH ja selle süvenemine, raviresistentne kõrgvererõhktõbi, ebaselge põhjusega hematuuria (erütrotsüütide silindrid, rohkem kui 20 erütrotsüüti vaateväljas), püsivad nihked seerumi kaaliumisisalduses, korduv või ulatuslik neerukivitõbi, pärilik neeruhaigus või neeruarteri stenoosi kahtlus (3, 8, 11, 13).

Arvestades, et õigeaegse suunamise kaugem eesmärk on NAR-i planeerimine süveneva KNH-ga patsientidel, on ravijuhendi töörühm olemasoleva tõendus-põhise andmestiku ning ravijuhendite soovitusel koostanud soovitusel nefroloogi vastuvõtule/konsultatsioonile suunamiseks.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtte KNH_EvSu_K21_K22.

Kroonilise neeruhaigusega patsientide nõustamiseks on soovitatav spetsiaalse kroonilise neeruhaiguse alase koolitusega õe konsultatsioon neerukeskuse juures.

Ühe RCT ja selle jätku-uuringute alusel parandab KNH-ga patsiendi jälgimine ja ravi KNH-le spetsialiseerunud õe kaasabil KNH-ga seotud riskitegurite käsitlust (vererõhuväärtuste, LDL-Chol-i, proteiinuuria vähenemine; hemoglobiini suurenemine), võib parandada ravisoostumust (ravirühmas paranes kõrgvererõhktõve ravimite, statiinide, aktiivse D-vitamiini ja aspiriini kasutus) ja pidurdada KNH progresseerumist (aeglasem eGFR-i alanemine, väiksem S_P-Crea suurenemine) (130–134). Samas ei leitud selget efekti müokardiinfarktide ja insultide esinemissageduses ega üld- ja kardiovaskulaarse suremuse vähenemist (133).

Ravijuhendi töörühm leidis, et uuringute tulemused kinnitavad õe iseseisva vastuvõtu kasulikkust ning vajalikkust patsiendi ravitulemuste parandamiseks ja KNH progresseerumise ennetamiseks. KNH-ga patsiendi nõustamisel on oluline õe eelnev spetsiaalne ettevalmistus. Erialast riiklikku koolitust praegu KNH-ga patsientidega tegelevatele õdedele ei ole. Töörühm jäi arvamusele, et kõik patsiendid ei vaja enne õe vastuvõtule minemist ilmingimata eelnevat nefroloogi vastuvõttu – vajadusel suunab õde patsiendi eriarsti (nefroloogi) vastuvõtule.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtte KNH_EvSu_K23.

Kroonilise neeruhaigusega patsientide predialüüsi käsitus

52

Kaasake kõik kroonilise neeruhaigusega patsiendid, kelle eGFR on alla 30 mL/min/1,73 m² (G4–G5) neerukeskuse predialüüsi programmi.

27 kohortuuringu tulemustel põhinevas süstemaatilises ülevaates hinnati KNH prognoosi, hospitaliseerimise pikkust ning biokeemilisi parameetreid nii varakult kui ka hilja nefroloogi juurde suunatud patsiendirühmade puhul. Enamikus kaasatud uuringutes oli hiline suunamine defineeritud kui suunamine nefroloogile vähem kui kolm kuud enne NAR-i algust. Varakult suunatud patsientide rühmas oli madalam suremus nii kolm kuud kui ka viis aastat pärast NAR-i alustamist ning hospitaliseerimise pikkus oli selles rühmas 8,8 päeva võrra lühem. Rühma iseloomustas kõrgem Hb tase, sagedasem erütropoeesi stimuleerivate ainete kasutamine ja madalam S_P-Crea tase dialüüsi alustamise ajal. Varakult suunatud patsientide rühmas oli peritoneaaldialüüsravi patsientide arv suurem ning ajutisi dialüüsikateetreid kasutati harvem. (135)

Metaanalüüsi (22 uuringut) andmete põhjal iseloomustas hilja suunatud (vähem kui kolm kuud enne NAR-i alustamist) patsiente oluliselt suurem suremuse risk, 12 päeva võrra pikem haiglas viibimise aeg ning madalamad albumiini ja hematokriti väärtused NAR-i alustamise ajal (136). Prospektiivses kohortuuringus leiti, et diabeedipatsientide ja eakate (vanus üle 70 aasta) hulgas oli hilja suunatud patsientide rühmas üldine suremus esimesel dialüüsiravi aastal kõrgem (129). Varajase suunamise eelised on välja toodud kolmes ravijuhendis (vt tabel 2) (3, 8, 13).

Tabel 2. Varajane vs. hiline suunamine: eelised ja tagajärjed
(modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist) (3)

Hilise suunamise tagajärjed	Kasu varajasest suunamisest
Aneemia ja luuhaigus	Hilisem NAR-i alustamine
Raske kõrgvererõhktõbi, hüpervoleemia, alatoitumus	Suurem permanentse dialüüsiteega patsientide arv
Ajutine dialüüsitee	Suurem ravivõimaluste valik
Hiline suunamine neerusiirdamisele	Väiksem vajadus erakorraliseks dialüüsiks
Pikem hospitaliseerimise kestus	Lühem hospitaliseerimine, väiksemad kulud
Kõrgem suremus NAR-i esimesel aastal	Parem toitumus
Patsiendi NAR-i valik	Parem SVH ning teiste kaasuvate haiguste käsitus
Halvem psühhosotsiaalne kohanemine	Kõrgem elulemus

Nefroloogi jälgimisele hilise suunamise riskid ja varajase suunamise eelised on selgelt kirjeldatud kõikides leitud allikates, kuid hilise suunamise definitsioon ei ole üheselt selge. Paljudes allikates on see vähem kui kolm kuud enne NAR-i alustamist. See definitsioon ei ole selle ravijuhendi töörühma arvates täpne ning on otsustatud kasutada eGFR-i väärtusest tulenevat piiri (eGFR alla 30 mL/min/1,73 m²), mida kasutatakse ka NICE 2014 ravijuhendis. Soovitus on sõnastatud eesmärgiga kaasata KNH-ga patsiendid õigeaegselt predialüüsi programmi: see tähendab, et patsientidega tegelevad neerukeskuses vastavad erialaspetsialistid ning patsient saab vajalikku infot, nõustamist ja ravi.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K18.

53

Paremate ravitulemuste saavutamiseks rakendage kroonilise neeruhaigusega patsientide predialüüsi käsitluses multidistsiplinaarset lähenemist.

Süsteemaatilises ülevaates (neli RCT-d, 14 kohortuuringut), milles uuriti multidistsiplinaarse käsitluse (MDK) efektiivsust KNH-ga patsientide rühmas, leiti, et MDK seostub madalama üldsuremusega ja väiksema riskiga nii dialüüsi alustamiseks kui ka dialüüsi alustamiseks ajutise dialüüsikateetri kaudu (137).

Nelja kohortuuringu tulemuste alusel ilmnes MDK rühmas väiksem ajutise dialüüsise kaudu alustatud dialüüsise arv, erakorralise dialüüsi alustamise risk vähenes 49% (138–141). MDK rühma patsientidel oli NAR-i alustamise ajal parem metaboolne staatus ning esines vähem ureemilisi sümptomeid (141). MDK puhul täheldati hospitaliseerimiste arvu vähenemist ning lühemat ravipäevade kestust (138, 139, 141). Samuti oli MDK rühmas kardiovaskulaarsete sündmuste ja infektsioonide arv madalam võrreldes tavakäsitluse rühmaga: risk infektsioonide tekkeks oli kuni 56% väiksem ning risk hospitaliseerimiseks raske infektsiooni tõttu 40% väiksem (139–141). KNH (G4–G5) progresseerumine oli MDK rühmas aeglasem (138–140).

MDK programmi hinnati uuringutes kulutõhusaks: tervishoiukulutused vähenavad, kuna väheneb hospitaliseerimise vajadus, hospitaliseerimise aeg, erakorraliselt alustatud dialüüsise arv ning NAR-i vajavate patsientide hulk (139, 140).


Ravijuhendite soovitusel põhinevad ekspertide konsensusel ning ollakse arvamisel, et süveneva KNH-ga patsiente peaks jälgima ja käsitlema MDK kriteeriumite alusel. MDK programm peab võimaldama toitumisalase nõustamise/koolitamise, erinevate NAR-meetodite alase koolituse, tagama püsiva dialüüsise rajamise ja neerusiirdamise võimalikkuse ning kindlustama psühholoogilise ja vaimse toetuse ning sotsiaalse nõustamise kättesaadavuse (vt tabel 3) (3, 8).

Tabel 3. KNH multidistsiplinaarse käsitlusprogrammi komponendid
(modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist) (3)

Haiguse jälgimine (laboratoorsete analüüside ja kliiniliste visiitide protokoll)
Kaasuvate krooniliste haiguste, sh diabeedi, kõrgvererõhktõve ja südamepuudulikkuse käsitlus
Medikamentoosse ravi, eluviisi muutmise ja toitumise alased soovitusel
Aneemia ravi
Vaktsineerimisprogramm
Psühholoogiline nõustamine ja tugi (sotsiaalsed kaotused, depressioon, ärevus jne)
Neeruasendusravi alane nõustamine (dialüüs, neerusiirdamine)
Parima toetava ravi planeerimine (nn <i>end-of-life care</i>), kui valikuks on konservatiivne ravi

Ravijuhendi töörühma hinnangul on vaatamata tõendusmaterjali vähesusele ja mõõdukale kvaliteedile kõikide uuringute tulemused ühesuunalised. Uuringute põhjal on selgelt välja toodud MDK kasulikkus patsiendi elukvaliteedile ja ravitulemustele, seega oli alust koostada selle tõendusmaterjali põhjal tugev soovitus.

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõte KNH_EvSu_K19.

	<p>Kõikidel kroonilise neeruhaigusega patsientidel tuleb lõppstaadiumi neerupuudulikkuse ravimeetodi (neeruasendusravi vs. konservatiivne ravi) valikul hinnata patsiendi seisundit, kaasuvaid haigusi ja arvestada patsiendi soovi.</p>
---	--

Kuigi tõendusmaterjali on vähe ja see on madala kvaliteediga, leiab ravijuhendi töörühm, et tegemist on olulise teemaga. Patsiendi raviarst peab hindama patsiendi tervislikku seisundit, et ennustada NAR-i kasu ja patsiendi prognoosi. Patsiendil peab olema võimalus kaasa rääkida neerupuudulikkuse ravimeetodi valikul ning teha informeeritud otsus.

Süsteemaatilise ülevaate alusel oli konservatiivsel ravil olevate KNH-ga patsientide keskmine elulemus kuus kuud (6–23 kuud), dialüüsravil olevate patsientide elulemust mõjutas oluliselt kaasuvate haiguste, eriti südame isheemiatõve esinemine. Ureemiast tingitud sümptomite esinemine konservatiivset ravi saavate patsientide seas oli sage, kuid elukvaliteedi osas olulist erinevust dialüüsi-patsientidega ei leitud. (142)

Kahes süsteemaatilises ülevaates ja metaanalüüsis võrreldi dialüüs- ja konservatiivsel ravil olevate KNH-ga patsientide elulemust. Tulemustes leiti, et dia-

lüüsraivil olevate patsientide elulemus on kõrgem, kuid see sõltus oluliselt kaasuvate haiguste olemasolust. (143, 144)

Euroopas läbiviidud läbilõike- ja kohortuuringutel põhinevas ülevaates järeldati, et KNH sümptomite esinemine oli sarnane nii dialüüs- kui ka konservatiivse ravi korral, kuid elukvaliteet oli parem dialüüsraavi saavatel patsientidel (145).

Ravijuhendite alusel on konservatiivne ravi üks aktsepteeritav ravivõimalus, mida peab toetama kompleksne programm. Ravi valik (dialüüsraavi vs. konservatiivne ravi) peaks olema patsiendi või tema hooldaja ja raviarsti ühine otsus. Valiku tegemiseks on vaja patsienti KNH ja erinevate ravivõimaluste kohta piisavalt informeerida. Peamine dialüüsraavi alustamise eesmärk on patsiendi kasu – oodatav elulemuse pikenemine ja patsiendi elukvaliteedi paranemine. Halvem füüsiline ja vaimne tervis ennustavad dialüüsraavi patsientidel halvemat elukvaliteeti. Vanus ainuüksi ei ole halvemat prognoosi ennustav faktor. Toetav ravi on ESRD puhul tunnustatud meetod ja kui patsient või tema hooldaja ei soovi dialüüsraavi, peab olema tagatud võimalus jätkata toetava raviga. KNH õppeprogramm peab sisaldama NAR-i planeerimist ning olema KNH-ga patsientidele ja nende perekonnaliikmetele kättesaadav (kas esmatasandi tervishoiu või spetsialisti tasemel). (3, 8, 146–148)

Vt täpsemalt www.ravijuhend.ee tõendusmaterjali kokkuvõtte KNH_EvSu_K20.

Ravijuhendi koostamine

KNH ennetuse ja käsitluse ravijuhendi koostamist alustati 2014. aastal. Moodustati ravijuhendi töörühm ning sekretariaat (koosseisud on esitatud ravijuhendi alguses). Ravijuhendi koostamisse kaasati erinevate kutsealade esindajad (nefroloogid, perearst, endokrinoloog, kardioloog, laboriarst, neeruõde), patsientide esindaja ja Eesti Haigekassa esindaja.

Ravijuhendi käsitlusala koosneb 23 PICO formaadis vormistatud kliinilisest küsimusest ja peamistest tulemusnäitajatest, käsitlusala kinnitas Ravijuhendite nõukoda 2014. aasta detsembris. Ravijuhendi koostamisel lähtuti „Eesti ravijuhendite koostamise käsiraamatu” (2011) põhimõtetest ja näidisena kasutati varasemalt sama meetodika alusel koostatud ja heakskiidetud ravijuhendeid. Ravijuhendi käsitlusala, ravijuhendi täisversioon, tõendusmaterjali kokkuvõtted, soovitude kokkuvõtted, ravijuhendi rakenduskava, koosolekute protokollid, ning ravijuhendi koostajate huvide deklaratsioonide kokkuvõte on kättesaadavad veebilehel www.ravijuhend.ee.

Kokku pidas töörühm 16 koosolekut, neist kolm koosolekut ravijuhendi käsitlusala koostamiseks. Ravijuhendi sekretariaat valmistas igaks koosolekuks ette kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtte ja vormistas soovitude kokkuvõtte kavandi. Iga koosoleku alguses vaadati läbi ravijuhendi töörühma ja sekretariaadi liikmete huvide deklaratsioonid võimalike huvide konfliktide osas. Töörühma koosolek oli otsustusvõimeline, kui kohal oli vähemalt 3/4 töörühma liikmetest. Koosolekute otsused olid konsensuslikud. Soovitude sõnastamisel arvestati tõendusmaterjali kvaliteeti, sekkumiste kasu/võimalikku kahju patsiendi tervisele ja elukvaliteedile ning võimalikke kõrvaltoimeid ja riske.

Valminud ravijuhend saadeti 19. oktoobril 2016.a. kommenteerimiseks kõikidele erialaseltsidele, Eesti Haigekassa lepingupartneritele ning avaldati veebilehel www.ravijuhend.ee. Ravijuhendite nõukoja määratud retsensentideks olid Merike Toomik ja Evelin Seppet. Lisaks retsensentide tagasisidele saabus veel seitse tagasisidet. Laekunud kommentaarid arutati töörühma koosolekul läbi ning ravijuhendis tehti vajadusel täiendused. Töörühm kinnitas ravijuhendi koos rakenduskavaga 30. detsembril 2016.a. Täiendatud ravijuhend koos asjakohaste materjalidega esitati jaanuaris 2017 Ravijuhendite nõukojale. Ravijuhendite Nõukoda kiitis ravijuhendi heaks 17.jaanuaril 2017 toimunud koosolekul.

Ravijuhendit uuendatakse viis aastat pärast selle heakskiitmist või uue asjakohase tõendusmaterjali avaldamisel. Ravijuhendi koostajad tänavad kõiki, kes panustasid kvaliteetse ravijuhendi valmimisse.

Tõendusmaterjali otsimine ja hindamine

Tõendusmaterjali otsimist alustati olemasolevatest ravijuhenditest, mille on koostanud sõltumatud riikide huve esindavad avaliku sektori asutused. Otsing oli laiapõhjaline, sisaldades otsingusõnu meditsiiniliste ainevaldkondade märksõnade (MeSH) järgi: „*Kidney disease, Chronic kidney disease, Chronic kidney failure, Guidelines as Topic, Health Planning Guidelines, Practice Guidelines as Topic, Guideline, Standard of Care, Evidence-Based Practice, Evidence-Based Medicine, Clinical Protocols, Practice Guideline*“. Otsiti inglise ja eesti keeles avaldatud ravijuhendeid, mis olid avaldatud alates 2008. aastast.

Otsinguid tehti järgmistest andmebaasidest:

1. National Guideline Clearinghouse (149)
www.guideline.gov.
2. Rahvusvaheline ravijuhendite võrgustiku andmebaas (Guidelines of International Network, GIN) (26)
www.g-i-n.net.
3. Kanada ravimi- ja tervishoiutehnoloogia amet CADTH (76)
www.cadth.ca.
4. Ühendkuningriigi riiklik tervishoiu ja kliinilise kvaliteedi instituut (NICE) (29)
www.nice.org.uk.
5. Pubmed (172)
www.pubmed.gov.

Otsingu tulemusena saadi 452 viidet. Kõik leitud juhendid hinnati esmalt sisukokkuvõtete alusel, välja jäeti ravijuhendi käsitluselale mittevastavad ravijuhendid ning korduvad ravijuhendid. Edasiseks hindamiseks osutus sobivaks üheksa ravijuhendit. Ravijuhendeid hinnati ravijuhendite hindamise AGREE töövahendi abil. Ravijuhendeid hindasid teineteisest sõltumatult vähemalt kaks sekretariaadi liiget, arvamuste suurte lahknevuste korral hindas ka kolmas sekretariaadi liige. Edasiseks kasutamiseks sobivaks loeti need ravijuhendid, mille korral hindamiste tulemus oli üle 80% ja kõik vastavat ravijuhendit hinnanud sekretariaadi

liikmed soovitasid ravijuhendit kasutada. Hindamiste alusel oli ravijuhendi koostamiseks võimalik kasutada viit ravijuhendit (vt tabel 4).

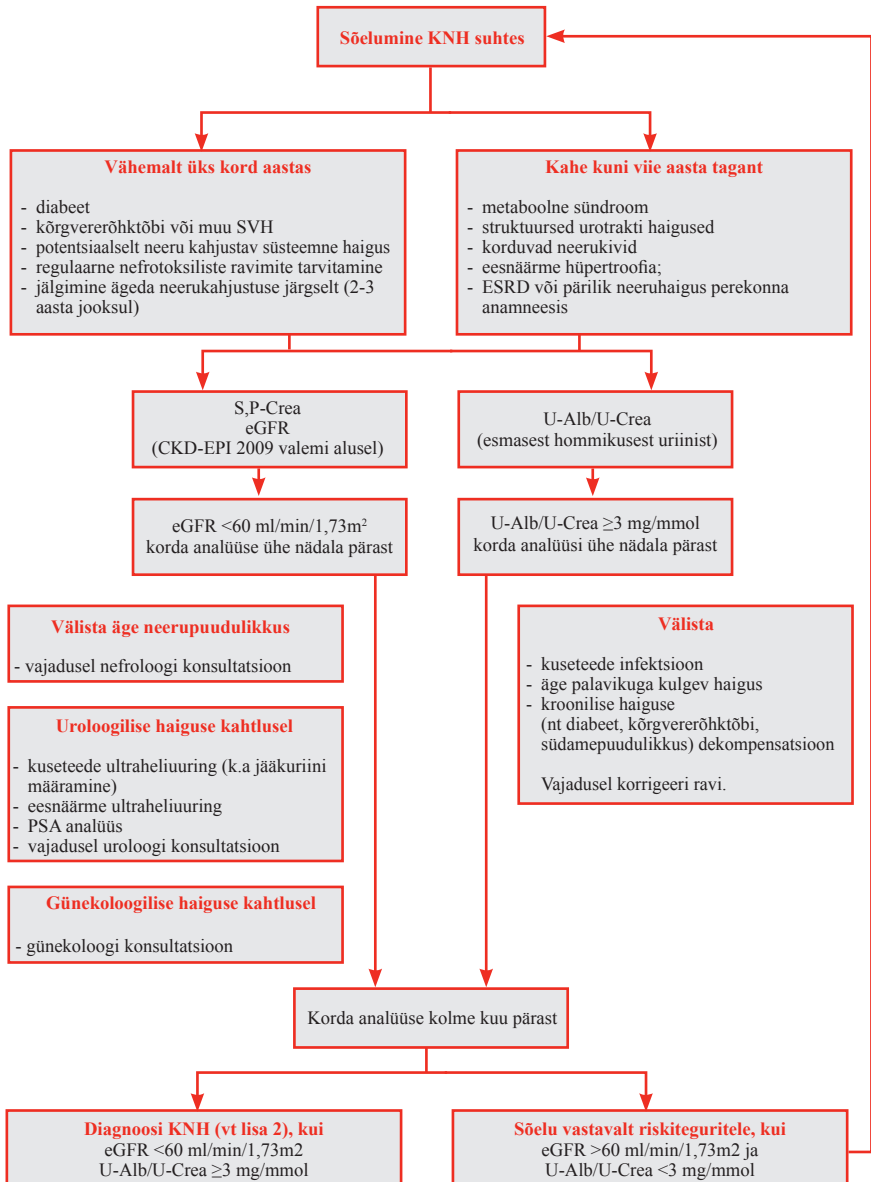
Tabel 4. Ravijuhendi koostamisel kasutatud ravijuhendid

Nr	Aasta	Väljaandja	Ravijuhendi nimetus, lühend
1.	2012	International Society of Nephrology	Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO) 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease (KDIGO 2012)
2.	2014	National Institute for Health and Clinical Excellence in the United Kingdom	Chronic kidney disease: early identification and management of Chronic kidney disease in adults in primary and secondary care (NICE 2014)
3.	2013	Council of the Australian and New Zealand Society of Nephrology (ANZSN) and the Board of Kidney Health Australia (KHA)	The Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guideline: Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management (KHA-CARI 2013)
4.	2008	Scottish Intercollegiate Guidelines Network	Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline (SIGN 2008)
5.	2011	Academy of Medicine of Malaysia	Clinical practice guideline: Management of Chronic Kidney Disease in Adults (Malaysia 2011)

Järgnevalt hinnati, kas ravijuhendites leidub käsitusallas esitatud kliiniliste küsimustele vastuseid ning koostati tõendusmaterjali kokkuvõte ja soovitude kavand iga käsitusala küsimuse kaupa. Kliiniliste küsimuste tõendusmaterjali kokkuvõtete koostamiseks otsis sekretariaat lisaks süstemaatilisi ülevaateid, metaanalüüse, vajaduse korral randomiseeritud kontrollitud uuringuid ning madalama tõendusõhisusega uuringuid alates 2011. aastast. Kasutati Cochrane'i Koostöövõrgustiku süstemaatiliste ülevaadete andmebaasi ja PubMedi elektroonilist andmebaasi. Mõningatel juhtudel kasutati ka käsitsiotsinguid ning kaasati tõendusmaterjali kokkuvõtte koostamiseks olulisi vanemaid allikaid.

Ravijuhendi iga kliinilise küsimuse kohta koostas sekretariaat kliinilise küsimuse tõendusmaterjali kokkuvõtte, kus on kirjeldatud tõendusmaterjali kvaliteeti, analüüsitud uuringute tulemusi, ravijuhendite soovitusi, esitatud sekkumiste võimalik kasu ning kahju ja võimalusel kulutõhususe andmed, samuti patsiendi võimalikke eelistusi. Samuti sõnastas sekretariaat soovitude kavandi, lõplikud soovitused koos suuna ja tugevusega koostas ning kinnitas tööühm. Ravijuhendite soovitude aluseks olevad tõendusmaterjali ja soovitude kokkuvõtted on esitatud veebilehel www.ravijuhend.ee. Materjalides sisalduvad ka otsingustrateegiad.

Lisa 1. Sõelumine kroonilise neeruhaiguse suhtes ja kroonilise neeruhaiguse diagnoosimine



Lisa 2. Kroonilise neeruhaiguse klassifikatsioon

Modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist (3)

Kroonilise neeruhaiguse prognosis eGFR-i ja albuminuuria kategoriate alusel				Albuminuuria kategooriad U-Alb/U-Crea (mg/mmol või mg/g) alusel		
				A1	A2	A3
				normaalne kuni kergelt suurenenud	mõõdukalt suurenenud	tugevalt suurenenud
				< 3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
				< 30 mg/g	30–300 mg/g	> 300 mg/g
KNH raskusaste eGFR-i (mL/min/1,73 m ²) alusel	G1	normaalne neerufunktsioon	≥ 90			
	G2	kerge neerufunktsiooni vähenemine	60–89			
	G3a	kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni vähenemine	45–59			
	G3b	mõõdukas kuni oluline neerufunktsiooni vähenemine	30–44			
	G4	oluline neerufunktsiooni vähenemine	15–29			
	G5	lõppstaadiumi neerupuudulikkus	< 15			

Roheline – väike risk (puuduvad neeruhaigusele viitavad tunnused, KNH-d ei ole);

Kollane – mõõdukalt suurenenud risk;

Oranž – suur risk;

Punane – väga suur risk.

Lisa 3. Kroonilise neeruhaiguse progresseerumine eGFR-i ja albuminuuria alusel

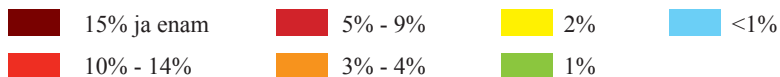
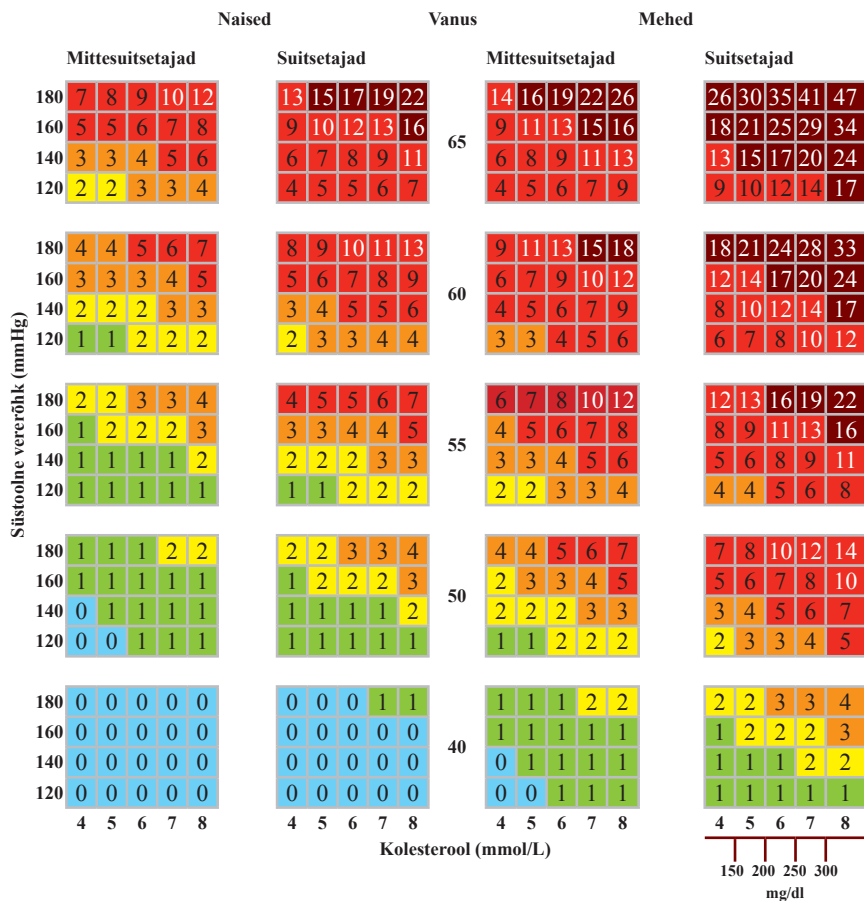
Modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist (3)

Jälgimise sageduse juhis (kordade arv aastas) eGFR ja albuminuuria kategoriate alusel				Albuminuuria kategooriad		
				U-Alb/U-Crea (mg/mmol või mg/g) alusel	A2	A3
				normaalne kuni kergelt suurenenud	mõõdukalt suurenenud	tugevalt suurenenud
				< 3 mg/mmol	3–30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
				< 30 mg/g	30–300 mg/g	> 300 mg/g
KNH raskusaste eGFR-I (mL/min/1,73 m ²) alusel	G1	normaalne neerufunktsioon	≥ 90	1 kui on KNH	1	2
	G2	kerge neerufunktsiooni vähenemine	60–89	1 kui on KNH	1	2
	G3a	kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni vähenemine	45–59	1	2	3
	G3b	mõõdukas kuni oluline neerufunktsiooni vähenemine	30–44	2	3	3
	G4	oluline neerufunktsiooni vähenemine	15–29	3	3	4+
	G5	lõppstaadiumi neerupuudulikkus	< 15	4+	4+	4+

KNH progresseerumise risk sõltuvalt KNH raskusastmest. Ruutudes olevad numbrid tähen-
davad jälgimise sagedust aastas. Rohelisega on märgistatud haiguse stabiilne kulg, mille
puhul tuleb KNH esinemisel analüüse teha kord aastas. Kollane tähistab suuremat riski –
analüüsid tuleks teha vähemalt kord aastas. Oranži tähistuse korral on vaja analüüse teha
kaks korda aastas, punase tähistuse korral kolm korda aastas ning tumepunase tähistuse
korral tuleks analüüse teha neljal või rohkemal korral aastas (vähemalt iga ühe kuni kolme
kuu järel). Need on üldised parameetrid, mis tuginevad ekspertide arvamusele. Arvesse tuleb
võtta iga üksiku patsiendi kaasuvaid haiguseid ning üldseisundit, sealhulgas tuleb arvestada
ka mõju patsiendi edasisele käsitlusele.

Lisa 4. SCORE-tabel

10 aasta SVH surma risk Euroopa suure riskiga piirkondades (sh Eestis) arvestatuna soo, vanuse, süstoolse vererõhu, üldkolesterooli ja suitsetamisharjumuste järgi



Lisa 5. Kroonilise neeruhaigusega patsiendi suunamine nefroloogi vastuvõtule

Modifitseeritud KDIGO 2012 ravijuhendist (3)

				Albuminuuria kategooriad U-Alb/U-Crea (mg/mmol või mg/g) alusel		
				A1	A2	A3
				normaalne kuni kergelt suurenenud	mõõdukalt suurenenud	tugevalt suurenenud
				< 3 mg/mmol	3-30 mg/mmol	> 30 mg/mmol
				< 30 mg/g	30–300 mg/g	> 300 mg/g
KNH raskusaste eGFR-i (mL/min/1,73 m ²) alusel	G1	normaalne neerufunktsioon	≥ 90		jälgimine	suunamine
	G2	kerge neerufunktsiooni vähenemine	60–89		jälgimine	suunamine
	G3a	kerge kuni mõõdukas neerufunktsiooni vähenemine	45–59	jälgimine	jälgimine	suunamine
	G3b	mõõdukas kuni oluline neerufunktsiooni vähenemine	30–44	jälgimine	jälgimine	suunamine
	G4	oluline neerufunktsiooni vähenemine	15–29	suunamine	suunamine	suunamine
	G5	lõppstaadiumi neerupuudulikkus	< 15	suunamine	suunamine	suunamine

Kasutatud kirjandus

1. Balshem, H., Helfand, M., Schünemann, H.J., Oxman, A.D., Kunz, R., Brozek, J., *et al.* *GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence.* J Clin Epidemiol. aprill 2011; 64 (4): 401–6.
2. Guyatt, G.H., Oxman, A.D., Vist, G.E., Kunz, R., Falck-Ytter, Y., Alonso-Coello, P., *et al.* *GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations.* BMJ. 26. aprill 2008; 336 (7650): 924–6.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD Work Group. *KDIGO 2012 Clinical Practice Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Kidney Disease.* Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 1–150.
4. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury.* Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 1–138.
5. Zhang, Q.L., Rothenbacher D. *Prevalence of chronic kidney disease in population-based studies: systematic review.* BMC Public Health 2008; 8: 117.
6. ERA-EDTA Annual Report 2014.
(<https://www.era-edta-eg.org/files/annualreports/pdf/AnnRep2014.pdf>).
7. Thomas, G., Sehgal, A.R., Kashyap, S.R., Srinivas, T.R., Kirwan, J.P., Navaneethan, S.D. *Metabolic syndrome and kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* Clin J Am Soc Nephrol. 2011 Oct; 6 (10): 2364–73.
8. National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. *Chronic kidney disease (partial update). Early identification and management of chronic kidney disease in adults in primary and secondary care.* Clinical Guideline 182. 2014.
9. Wu, H.Y., Huang, J.W., Peng, Y.S., Hung, K.Y., Wu, K.D., Lai, M.S., Chien, K.L. *Microalbuminuria screening for detecting chronic kidney disease in the general population: a systematic review.* Ren Fail. 2013; 35 (5): 607–14.
10. Komenda, P., Ferguson, T.W., Macdonald, K., Rigatto, C., Koolage, C., Sood, M.M., Tangri, N. *Cost-effectiveness of primary screening for CKD: a systematic review.* Am J Kidney Dis. 2014 May; 63 (5): 789–97.
11. The Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guideline: *Early chronic kidney disease: Detection, prevention and management.* 2013.
12. Scottish Intercollegiate Guidelines Network: *Diagnosis and management of chronic kidney disease. A national clinical guideline 103.* 2008.
13. Academy of Medicine of Malaysia: *Management of Chronic Kidney Disease.* 2011.

14. Hillege, H.L., Fidler, V., Diercks, G.F., van Gilst, W.H., de Zeeuw, D., van Veldhuisen, D.J., Gans, R.O., Janssen, W.M., Grobbee, D.E., de Jong, P.E. *Urinary albumin excretion predicts cardiovascular and noncardiovascular mortality in general population*. Prevention of Renal and Vascular End Stage Disease (PREVEND) Study Group. *Circulation*. 2002 Oct 1; 106 (14): 1777–82.
15. Asselbergs, F.W., Diercks, G.F., Hillege, H.L., van Boven, A.J., Janssen, W.M., Voors, A.A., de Zeeuw, D., de Jong, P.E., van Veldhuisen, D.J., van Gilst, W.H. *Prevention of Renal and Vascular Endstage Disease Intervention Trial (PREVEND IT) Investigators. Effects of fosinopril and pravastatin on cardiovascular events in subjects with microalbuminuria*. *Circulation*. 2004 Nov 2; 110 (18): 2809–16.
16. Hui, X., Matsushita, K., Sang, Y., Ballew, S.H., Fülöp, T., Coresh, J. *CKD and cardiovascular disease in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study: interactions with age, sex, and race*. *Am J Kidney Dis*. 2013 Oct; 62 (4): 691–702.
17. Quinn, M.P., Cardwell, C.R., Kee, F., Maxwell, A.P., Savage, G., McCarron, P., Fogarty, D.G. *The finding of reduced estimated glomerular filtration rate is associated with increased mortality in a large UK population*. *Nephrol Dial Transplant*. 2011 Mar; 26 (3): 875–80.
18. Viswanathan, G.¹, Sarnak, M.J., Tighiouart, H., Muntner, P., Inker, L.A. *The association of chronic kidney disease complications by albuminuria and glomerular filtration rate: a cross-sectional analysis*. *Clin Nephrol*. 2013 Jul; 80 (1): 29–39.
19. Kondo, M., Yamagata, K., Hoshi, S., *et al*. *Cost-effectiveness of chronic kidney disease mass screening test in Japan*. *Clin Exp Nephrol*. 2012 Apr; 16(2): 279–291.
20. Van Pottelbergh, G., Van Heden, L., Matheï, C., Degryse, J. *Methods to evaluate renal function in elderly patients: a systematic literature review*. *Age Ageing*. 2010 Sep; 39 (5): 542–8.
21. Soveri, I., Berg, U.B., Björk, J., Elinder, C.G., Grubb, A., Mejare, I., *et al*. *Measuring GFR: a systematic review*. *Am J Kidney Dis*. 2014 Sep; 64 (3): 411–24.
22. Kiortsis, D.N., Christou, M.A. *Management of Obesity-Induced Kidney Disease: A Critical Review of the Literature*. *Obesity Facts* 2012; 5: 821–32.
23. Van Huffel, L., Tomson, C.R.V., Ruige, J., Nistor, I., Van Biesen, W., Bolignano, D. *Dietary Restriction and Exercise for Diabetic Patients with Chronic Kidney Disease: A Systematic Review*. *PLoS One*. 2014 Nov 25; 9 (11): e113667.
24. McMahon, E.J., Bauer, J.D., Hawley, C.M., Isbel, N.M., Stowasser, M., Johnson, D.W., Campbell, K.L. *A randomized trial of dietary sodium restriction in CKD*. *J Am Soc Nephrol*. 2013 Dec; 24 (12): 2096–1.
25. Ash, S., Campbell, K.L., Bogard, J., Millichamp, A. *Nutrition Prescription to Achieve Positive Outcomes in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review*. *Nutrients*. 2014; 6 (1): 416–451.

26. Ricardo, A.C., Madero, M., Yang, W., Anderson, C., Menezes, M., Fischer, M.J., *et al.* *Adherence to a healthy lifestyle and all-cause mortality in CKD.* Clin J Am Soc Nephrol. 2013 Apr; 8 (4): 602–9.
 27. Cheungpasitporn, W., Thongprayoon, C., Kittanamongkolchai, W., Brabec, B.A., O’Corragain, O.A., Edmonds, P.J., Erickson, S.B. *High alcohol consumption and the risk of renal damage: a systematic review and meta-analysis.* QJM. 2015 Jul; 108 (7): 539–48.
 28. Matsushita, K., van der Velde, M., Astor, B.C., Woodward, M., Levey, A.S., de Jong, P.E., Coresh, J., Gansevoort, R.T. Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium *Association of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with all-cause and cardiovascular mortality in general population cohorts: a collaborative meta-analysis.* Lancet. 2010 Jun 12; 375 (9731): 2073–81.
 29. Gallagher, H., de Lusignan, S., Harris, K., Cates, C. *Quality-improvement strategies for the management of hypertension in chronic kidney disease in primary care: a systematic review.* Br J Gen Pract. 2010 Jun; 60 (575): e258–65.
 30. Landray, M.J., Emberson, J.R., Blackwell, L., Dasgupta, T., Zakeri, R., Morgan, M.D., *et al.* *Prediction of ESRD and death among people with CKD: the Chronic Renal Impairment in Birmingham (CRIB) prospective cohort study.* Am J Kidney Dis. 2010 Dec; 56 (6): 1082–94.
 31. Muntner, P., Judd, S.E., Gao, L., Gutiérrez, O.M., Rizk, D.V., McClellan, W., *et al.* *Cardiovascular risk factors in CKD associate with both ESRD and mortality.* J Am Soc Nephrol. 2013 Jun; 24 (7): 1159–65.
 32. McGovern, A.P., Rusholme, B., Jones, S., van Vlymen, J.N., Liyanage, H., Gallagher, H., *et al.* *Association of chronic kidney disease (CKD) and failure to monitor renal function with adverse outcomes in people with diabetes: a primary care cohort study.* BMC Nephrol. 2013 Sep 18; 14: 198.
 33. Roett, M.A., Liegl, S., Jabbarpour, Y. *Diabetic nephropathy--the family physician's role.* Am Fam Physician. 2012 May 1; 85 (9): 883–9.
 34. Chapman, A.B., Devuyt, O., Eckardt, K.U., Gansevoort, R.T., Harris, T., *et al.* *Autosomal-dominant polycystic kidney disease (ADPKD): executive summary from a Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Controversies Conference.* Kidney Int. 2015 Jul; 88 (1): 17–27.
 35. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Glomerulonephritis Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Glomerulonephritis.* Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 139–274.
 36. National Kidney Foundation. *KDOQI Clinical Practice Guideline for Diabetes and CKD: 2012 update.* Am J Kidney Dis. 2012; 60 (5): 850–886.
 37. Lv, J., Ehteshami, P., Sarnak, M.J., Tighiouart, H., Jun, M., Ninomiya, T., *et al.* *Effects of intensive blood pressure lowering on the progression of chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* CMAJ. 2013 Aug 6; 185 (11): 949–57.
-

38. Arguedas, J.A., Perez, M.I., Wright, J.M. *Treatment blood pressure targets for hypertension*. Editorial Group: Cochrane Hypertension Group. 8 July 2009.
39. Sim, J.J., Shi, J., Kovesdy, C.P., Kalantar-Zadeh, K., Jacobsen, S.J. *Impact of achieved blood pressures on mortality risk and end-stage renal disease among a large, diverse hypertension population*. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Aug 12; 64 (6): 588–97.
40. National Institute for Health and Care Excellence. *Diagnosis and management of type 1 diabetes in children, young people and adults*. Clinical Guideline 15. 2015.
41. National Institute for Health and Care Excellence. *Type 1 diabetes in adults: diagnosis and management*. NICE Guideline 17. 2015.
42. The Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI) *Guideline. Type 2 Diabetes: Kidney Disease*. 2010.
43. DCCT: The Diabetes Control; Complications Trial Research Group. *The effect of intensive treatment of Diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin-dependent diabetes mellitus*. (<https://portal.bsc.gwu.edu/web/edic/dccr-study>).
44. UKPDS: *The UK Prospective Diabetes Study*. (<http://www.dtu.ox.ac.uk/ukpds/index.php>).
45. ACCORD: *Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes*. (www.accordtrial.org).
46. ADVANCE: *The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation*. (www.advance-trial.com).
47. EDIC: *The Epidemiology of Diabetes Interventions and Complications*. (<https://edic.bsc.gwu.edu/web/edic>).
48. ADVANCE ON: *The Action in Diabetes and Vascular Disease: Preterax and Diamicon Modified Release Controlled Evaluation Observational Study*. (<http://www.advance-trial.com/advance-on/rationale>).
49. Huang, E.S., Liu, J.Y., Moffet, H.H., John, P.M., Karter, A.J. *Glycemic control, complications, and death in older diabetic patients: the diabetes and aging study*. *Diabetes Care*. 2011 Jun; 34 (6): 1329–36.
50. Liao, L.N., Li, C.I., Liu, C.S., Huang, C.C., Lin, W.Y., Chiang, J.H., *et al*. *Extreme Levels of HbA1c Increase Incident ESRD Risk in Chinese Patients with Type 2 Diabetes: Competing Risk Analysis in National Cohort of Taiwan Diabetes Study*. *PLoS One*. 2015 Jun 22; 10 (6): e0130828.
51. Currie, C.J., Peters, J.R., Tynan, A., Evans, M., Heine, R.J., Bracco, O.L., *et al*. *Survival as a function of HbA(1c) in people with type 2 diabetes: a retrospective cohort study*. *Lancet*. 2010 Feb 6; 375 (9713): 481–9.

52. Shurraw, S., Hemmelgarn, B., Lin, M., Majumdar, S.R., Klarenbach, S., Manns, B., *et al.* Alberta Kidney Disease Network; *Association between glycemic control and adverse outcomes in people with diabetes mellitus and chronic kidney disease: a population-based cohort study.* Arch Intern Med. 2011 Nov 28; 171 (21): 1920–7.
 53. Li, L., Yang, C., Zhao, Y., Zeng, X., Liu, F., Fu, P. *Is hyperuricemia an independent risk factor for new-onset chronic kidney disease? A systematic review and meta-analysis based on observational cohort studies.* BMC Nephrol. 2014 Jul 7; 15: 122.
 54. Zhu, P., Liu, Y., Han, L., Xu, G., Ran, J.M. Serum uric acid is associated with incident chronic kidney disease in middle-aged populations: a meta-analysis of 15 cohort studies. PLoS One. 2014 Jun 24; 9 (6): e100801.
 55. Sedaghat, S., Hoorn, E.J., van Rooij, F.J., Hofman, A., Franco, O.H., Wittteman, J.C., Dehghan, A. Serum uric acid and chronic kidney disease: the role of hypertension. PLoS One. 2013 Nov 12; 8 (11): e76827.
 56. Kanji, T., Gandhi, M., Clase, C.M., Yang, R. *Urate lowering therapy to improve renal outcomes in patients with chronic kidney disease: systematic review and meta-analysis.* BMC Nephrol. 2015 Apr 19;16 (1): 58.
 57. Zhang, Y.F., He, F., Ding, H.H., Dai, W., Zhang, Q., Luan, H., Lv, Y.M., Zeng, H.B. *Effect of uric-acid-lowering therapy on progression of chronic kidney disease: a meta-analysis.* J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci. 2014 Aug; 34 (4): 476–81.
 58. Bose, B., Badve, S.V., Hiremath, S.S., Boudville, N., Brown, F.G., Cass, A., *et al.* *Effects of uric acid-lowering therapy on renal outcomes: a systematic review and meta-analysis.* Nephrol Dial Transplant. 2014 Feb; 29 (2): 406–13.
 59. Fleeman, N., Pilkington, G., Dundar, Y., Dwan, K., Boland, A., Dickson, R., Anijeet, H., Kennedy, T., Pyatt, J., *Allopurinol for the treatment of chronic kidney disease: a systematic review.* Health Technol Assess. 2014 Jun; 18 (40): 1–77.
 60. Thurston, M.M., Phillips, B.B., Bourg, C.A. *Safety and efficacy of allopurinol in chronic kidney disease.* Ann Pharmacother. 2013 Nov; 47 (11): 1507–16.
 61. Curiel, R.V., Guzman, N.J. *Challenges associated with the management of gouty arthritis in patients with chronic kidney disease: a systematic review.* Semin Arthritis Rheum. 2012 Oct; 42 (2): 166–78.
 62. Khanna, D., *et al.* *2012 American College of Rheumatology guidelines for management of gout. Part 1: systematic nonpharmacologic and pharmacologic therapeutic approaches to hyperuricemia.* Arthritis Care Res (Hoboken). 2012 Oct; 64 (10): 1431–46.
 63. Zhang, W., *et al.* *EULAR evidence based recommendations for gout. Part II: Management.* Report of a task force of the EULAR Standing Committee for International Clinical Studies Including Therapeutics (ESCSIT). Ann Rheum Dis, 2006. May; 65: 1312–1324.
-

64. Minutolo, R., Lapi, F., Chiodini, P., *et al.* *Risk of ESRD and death in patients with CKD not referred to a nephrologist: a 7-year prospective study.* Clin J Am Soc Nephrol 9: 1586–93, 2014.
65. Toyama, T., Furuichi, K., Niniomya, T., *et al.* *The Impacts of Albuminuria and Low eGFR on the Risk of Cardiovascular Death, All-Cause Mortality, and Renal Events in Diabetic Patients: Meta-Analysis.* PLoS One. 2013; 8 (8): e71810.
66. Dan, K., Miyoshi, T., Ueeda, M., *et al.* *Impact of Chronic Kidney Disease on Left Main Coronary Artery Disease and Prognosis in Japanese Patients.* Circ J. 2012; 76 (9): 2266–72.
67. Damman, K., Voors, A.A., Navis, G., *et al.* *Current and novel renal biomarkers in heart failure.* Heart Fail Rev. 2012 Mar; 17 (2): 241–50.
68. Palmer, S.C., Hayen, A., Macaskill, P., *et al.* *Serum Levels of Phosphorus, Parathyroid Hormone, and Calcium and Risks of Death and Cardiovascular Disease in Individuals With Chronic Kidney Disease. A Systematic Review and Meta-analysis.* JAMA. 2011; 305 (11): 1119–27.
69. Adeney, K.L., Siscovick, D.S., Ix, J.H., *et al.* *Association of serum phosphate with vascular and valvular calcification in moderate CKD.* JASN2009 vol. 20 no. 2381–87
70. Inker, A., Coresh, J., Levey, A.S., *et al.* *Estimated GFR, Albuminuria, and Complications of Chronic Kidney Disease.* JASN 2011 vol. 22 no. 12, 2322–31.
71. Levin, A., Bakris, G.L., Molitch, M., *et al.* *Prevalence of abnormal serum vitamin D, PTH, calcium, and phosphorus in patients with chronic kidney disease: results of the study to evaluate early kidney disease.* Kidney Int 2007; 71: 31–38.
72. NHANES (The Third National Health and Nutrition Examination Survey). (http://www.cdc.gov/nchs/nhanes/nhanes3/data_files.htm).
73. Stauffer, M.E., Fan, T. *Prevalence of anemia in chronic kidney disease in the United States.* PloS One 2014: 9, e84943.
74. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease.* Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 279–335.
75. National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. *Anaemia Management in Chronic Kidney Disease.* Partial update. 2015.
76. Lu, W.R., Defilippi, J., Braun, A. *Unleash metformin reconsideration of the contraindication in patients with renal impairment.* Annals of Pharmacotherapy 2013. 47, 1488–1497.
77. Nye, H.J., Herrington, W.G. *Metformin: The Safest Hypoglycaemic Agent in Chronic Kidney Disease?* Nephron Clinical Practice 2011: 118, c380–c383.

78. Inzucchi, S.E., Lipska, K.J., Mayo, H., Bailey, C.J., McGuire, D.K. *Metformin in Patients With Type 2 Diabetes and Kidney Disease: A Systematic Review*. JAMA 2014;312, 2668.
79. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (Great Britain), and Royal College of Physicians of London; National Institute for Health and Care Excellence. Type 2 diabetes: national clinical guideline for management in primary and secondary care. Update. 2009.
80. Nderitu, P., Doos, L., Jones, P.W., Davies, S.J., Kadam, U.T. *Non-steroidal anti-inflammatory drugs and chronic kidney disease progression: a systematic review*. Family Practice 2013;30, 247–255.
81. Vejakama, P., Thakkinstian, A., Lertrattananon, D., Ingsathit, A., Ngarmukos, C., Attia, J. *Renoprotective effects of renin-angiotensin system blockade in type 2 diabetic patients: a systematic review and network meta-analysis*. Diabetologia 2012;55, 566–578.
82. Wühl, E., Schaefer, F. *Managing kidney disease with blood-pressure control*. Nature Reviews Nephrology 2011; 7, 434–444.
83. Palmer, S.C., Mavridis, D., Navarese, E., Craig, J.C., Tonelli, M., Salanti, G., *et al*. *Comparative efficacy and safety of blood pressure-lowering agents in adults with diabetes and kidney disease: a network meta-analysis*. The Lancet 2015: 385, 2047–2056.
84. Weir, M.R., Rolfe, M. *Potassium Homeostasis and Renin-Angiotensin-Aldosterone System Inhibitors*. Clinical Journal of the American Society of Nephrology 2010; 5, 531–548.
85. Susantitaphong, P., Sewaralthahab, K., Balk, E.M., Eiam-ong, S., Madias, N.E., Jaber, B.L. *Efficacy and Safety of Combined vs. Single Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockade in Chronic Kidney Disease: A Meta-Analysis*. American Journal of Hypertension 2013;26, 424–441.
86. Mann, J.F., Schmieder, R.E., McQueen, M., Dyal, L., Schumacher, H., Pogue, J., *et al*. *Renal outcomes with telmisartan, ramipril, or both, in people at high vascular risk (the ONTARGET study): a multicentre, randomised, double-blind, controlled trial*. The Lancet 2008; 372, 547–553.
87. Maione, A., Navaneethan, S.D., Graziano, G., Mitchell, R., Johnson, D., Mann, J.F.E., *et al*. *Angiotensin-converting enzyme inhibitors, angiotensin receptor blockers and combined therapy in patients with micro- and macroalbuminuria and other cardiovascular risk factors: a systematic review of randomized controlled trials*. Nephrology Dialysis Transplantation 2011; 26, 2827–2847.
88. Ng, K.P., Arnold, J., Sharif, A., Gill, P., Townend, J.N., Ferro, C.J. *Cardiovascular actions of mineralocorticoid receptor antagonists in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis of randomized trials*. Journal of Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2015 Sep; 16 (3): 599–613.

89. Mavrakanas, T.A., Gariani, K., Martin, P.Y. *Mineralocorticoid receptor blockade in addition to angiotensin converting enzyme inhibitor or angiotensin II receptor blocker treatment: An emerging paradigm in diabetic nephropathy.* European Journal of Internal Medicine 2014; 25, 173–176.
90. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Blood Pressure Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for the Management of Blood Pressure in Chronic Kidney Disease.* Kidney inter., Suppl. 2012; 2: 337–414.
91. Jardine, M.J., Ninomiya, T., Perkovic, V., et al. *Aspirin is beneficial in hypertensive patients with chronic kidney disease: a post-hoc subgroup analysis of a randomized controlled trial.* J Am Coll Cardiol 2010; 56: 956–965.
92. Kim, A.J., Lim, H.J., Ro, H., Ko, K.P., Han, S.Y., Chang, J.H., et al. *Low-Dose Aspirin for Prevention of Cardiovascular Disease in Patients with Chronic Kidney Disease.* PLoS ONE 2014; 9, e104179.
93. Wali, R.K. *Aspirin and the Prevention of Cardiovascular Disease in Chronic Kidney Disease.* Journal of the American College of Cardiology 2010; 56, 966–968.
94. Ovbiagele, B., Goldstein, L.B., Higashida, R.T., Howard, V.J., Johnston, S.C., Khavjou, O.A., et al. *Forecasting the Future of Stroke in the United States A Policy Statement From the American Heart Association and American Stroke Association.* Stroke 2013; 44, 2361–2375.
95. Adams, K.F.Jr, Ghali, J.K., Herbert Patterson, J., Stough, W.G., Butler, J., Bauman, J.L., et al. *A perspective on re-evaluating digoxin's role in the current management of patients with chronic systolic heart failure: targeting serum concentration to reduce hospitalization and improve safety profile.* Eur J Heart Fail. 2014 May; 16 (5): 483–93.
96. Segall, L., Nistor, I., Covic, A. *Heart failure in patients with chronic kidney disease: a systematic integrative review.* Biomed Res Int. 2014; 2014: 937398.
97. Chen, R., et al. *Population pharmacokinetics of digoxin in elderly patients.* Eur J Drug Metab Pharmacokinet. 2013 Jun; 38 (2): 115–21.
98. Yukawa, M.¹, Yukawa, E., Suematsu, F., Takiguchi, T., Ikeda, H., Aki, H., Mimemoto, M. *Determination of digoxin clearance in Japanese elderly patients for optimization of drug therapy: a population pharmacokinetics analysis using nonlinear mixed-effects modelling.* Drugs Aging. 2011 Oct 1; 28 (10): 831–41.
99. Palmer, S.C., Navaneethan, S.D., Craig, J.C., Johnson, D.W., Perkovic, V., Hegbrant, J., Strippoli, G.F. *HMG CoA reductase inhibitors (statins) for people with chronic kidney disease not requiring dialysis.* Cochrane Database Syst Rev. 2014 May 31; 5: CD007784.
100. Zhang, X., Xiang, C., Zhou, Y.H., Jiang, A., Qin, Y.Y., He, J. *Effect of statins on cardiovascular events in patients with mild to moderate chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis of randomized clinical trials.* BMC Cardiovasc Disord. 2014 Feb 17; 14: 19.

101. Barylski, M., Nikfar, S., Mikhailidis, D.P., Toth, P.P., Salari, P., Ray, K.K., *et al.* Lipid and Blood Pressure Meta-Analysis Collaboration Group. *Statins decrease all-cause mortality only in CKD patients not requiring dialysis therapy – a meta-analysis of 11 randomized controlled trials involving 21,295 participants.* Pharmacol Res. 2013 Jun; 72: 35–44.
 102. Hou, W., Lv, J., Perkovic, V., Yang, L., Zhao, N., Jardine, M.J., *et al.* *Effect of statin therapy on cardiovascular and renal outcomes in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* Eur Heart J. 2013 Jun; 34 (24): 1807–17.
 103. Palmer, S.C., Craig, J.C., Navaneethan, S.D., Tonelli, M., Pellegrini, F., Strippoli, G.F. *Benefits and harms of statin therapy for persons with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* Ann Intern Med. 2012 Aug 21; 157 (4): 263–75.
 104. Nemerovski, C.W., Lekura, J., Cefaretti, M., Mehta, P.T., Moore, C.L. *Safety and efficacy of statins in patients with end-stage renal disease.* Ann Pharmacother. 2013 Oct; 47 (10): 1321–9.
 105. Yan, Y.L., Qiu, B., Wang, J., Deng, S.B., Wu, L., Jing, X.D., Du, J.L., Liu, Y.J., She, Q. *High-intensity statin therapy in patients with chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* BMJ Open. 2015 May 15; 5 (5): e006886.
 106. National Clinical Guideline Centre; National Institute for Health and Care Excellence. *Lipid modification: cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease.* NICE clinical guideline 181. 2014.
 107. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Lipid Work Group. *KDIGO Clinical Practice Guideline for Lipid Management in Chronic Kidney Disease.* Kidney inter., Suppl. 2013; 3: 259–305.
 108. Piepoli, M.F., Hoes, A.W., Agewall, S., Albus, C., Brotons, C., Catapano, A.L., *et al.* 2016 *European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice.* European Heart Journal. Aug 2016; 37 (29): 2315–2381.
 109. Catapano, A.L., Graham, I., De Backer, G., Wiklund, O., Chapman, M.J., Drexel, H., *et al.* 2016 *ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias.* European Heart Journal. Aug 2016, ehv272.
 110. Pai, M.P., Rodvold, K.A. *Aminoglycoside dosing in patients by kidney function and area under the curve: the Sawchuk-Zaske dosing method revisited in the era of obesity.* Diagn Microbiol Infect Dis. 2014 Feb; 78 (2): 178–87.
 111. Pagkalis, S., Mantadakis, E., Mavros, M.N., Ammari, C., Falagas, M.E. *Pharmacological considerations for the proper clinical use of aminoglycosides.* Drugs. 2011 Dec; 71 (17): 2277–94.
 112. Boyer, A., Gruson, D., Bouchet, S., Clouzeau, B., Hoang-Nam, B., Vargas, F., *et al.* *Aminoglycosides in septic shock: an overview, with specific consideration given to their nephrotoxic risk.* Drug Saf. 2013 Apr; 36 (4): 217–30.
-

113. Gálvez, R., Luengo, C., Cornejo, R., Kosche, J., Romero, C., Tobar, E., *et al.* *Higher than recommended amikacin loading doses achieve pharmacokinetic targets without associated toxicity.* Int J Antimicrob Agents. 2011 Aug; 38 (2): 146–51.
114. Zheng, Z., Shi, H., Jia, J., Li, D., Lin, S. *Vitamin D supplementation and mortality risk in chronic kidney disease: a meta-analysis of 20 observational studies.* BMC Nephrol. 2013 Sep 25; 14: 199.
115. Duranton, F., Rodriguez-Ortiz, M.E., Duny, Y., Rodriguez, M., Daurès, J.P., Argilés, A. *Vitamin D treatment and mortality in chronic kidney disease: a systematic review and meta-analysis.* Am J Nephrol. 2013; 37 (3): 239–48.
116. de Borst, M.H., Hajhosseiny, R., Tamez, H., Wenger, J., Thadhani, R., Goldsmith, D.J. *Active vitamin D treatment for reduction of residual proteinuria: a systematic review.* J Am Soc Nephrol. 2013 Nov; 24 (11): 1863–71.
117. Xu, L., Wan, X., Huang, Z., Zeng, F., Wei, G., Fang, D., Deng, W., Li, Y. *Impact of vitamin D on chronic kidney diseases in non-dialysis patients: a meta-analysis of randomized controlled trials.* PLoS One. 2013 Apr 23; 8 (4): e61387.
118. Theodoratou, E., Tzoulaki, I., Zgaga, L., Ioannidis, J.P. *Vitamin D and multiple health outcomes: umbrella review of systematic reviews and meta-analyses of observational studies and randomised trials.* BMJ. 2014 Apr 1; 348: g2035.
119. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) CKD–MBD Work Group. *KDIGO clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, prevention, and treatment of chronic kidney disease–mineral and bone disorder (CKD–MBD).* Kidney International 2009; 76 (Suppl 113): S1–S130.
120. James, M.T., Samuel, S.M., Manning, M.A., *et al.* *Contrast-Induced Acute Kidney Injury and Risk of Adverse Clinical Outcomes After Coronary Angiography.* Circulation: Cardiovascular Interventions. 2013; 6: 37–43.
121. Kooiman, J., Pasha, S.M., Zondag, W., Sijpkens, Y.W.J., van der Molen, A.J., Huisman, M.V., Dekkers, O.M. *Meta-analysis: Serum creatinine changes following contrast enhanced CT imaging.* European Journal of Radiology 81 (2012) 2554–2561.
122. Kroneberger, C., Enzweiler, C.N., Schmidt-Lucke, A., *etal.* *Contrast-induced nephropathy in patients with chronic kidney disease and peripheral arterial disease.* Acta Radiol Open. 2015; 4 (6): 2058460115583034.
123. Paweena Susantitaphong, P., Eiam-Ong, S. *Non-pharmacological Strategies to Prevent Contrast-Induced Acute Kidney Injury.* Biomed Res Int. 2014; 2014:463608.
124. Keaney JJ, Hannon CM, Murray PT. *Contrast-induced acute kidney injury: how much contrast is safe?* Nephrol. Dial. Transplant. (2013) 28 (6): 1376–83.

125. Lee, J., Cho, J.Y., Lee, H.J., *et al.* *Contrast-Induced Nephropathy in Patients Undergoing Intravenous Contrast-Enhanced Computed Tomography in Korea: A Multi-Institutional Study in 101487 Patients.* Korean J Radiol. 2014 Jul-Aug; 15 (4): 456–463.
126. Andò, G., de Gregorio, C., Morabito, G., *et al.* *Renal Function–Adjusted Contrast Volume Redefines the Baseline Estimation of Contrast-Induced Acute Kidney Injury Risk in Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention.* Circulation: Cardiovascular Interventions. 2014; 7: 465–72.
127. Andreucci, M., Faga, T., Pisani, A., *et al.* *Acute Kidney Injury by Radiographic Contrast Media: Pathogenesis and Prevention.* Biomed Res Int. 2014; 2014: 362725.
128. Andreucci, M., Solomon, R., Tasanarong, A. *Side Effects of Radiographic Contrast Media: Pathogenesis, Risk Factors, and Prevention.* Biomed Res Int. 2014; 2014: 741018.
129. De Jager, D.J., Voormolen, N., Krediet, R.T., Dekke, F.W., Boeschoten, E.W., Grootendorst, D.C. For the NECOSAD Study Group. *Association between time of referral and survival in the first year of dialysis in diabetics and the elderly.* Nephrology Dialysis Transplantation 2011: 26, 652–658.
130. Yanay, N.B., Scherbakov, L., Sachs, D., Peleg, N., Slovodkin, Y., Gershkovich, R. *Effect of early nephrology referral on the mortality of dialysis patients in Israel.* Isr Med Assoc J. 2014 Aug; 16 (8): 479–82.
131. Lee, J., Lee, J.P., Park, J.I., Hwang, J.H., Jang, H.M., Choi, J.Y., *et al.* *Early nephrology referral reduces the economic costs among patients who start renal replacement therapy: a prospective cohort study in Korea.* PLoS One 2014 Jun 13; 9 (6): e99460.
132. van Zuilen, A.D., Blankestijn, P.J., van Buren, M., Ten Dam, M.A., Kaasjager, K.A., Ligtenberg, G., *et al.* *Nurse practitioners improve quality of care in chronic kidney disease: two-year results of a randomised study.* Neth J Med. 2011 Nov–Dec; 69 (11): 517–26.
133. van Zuilen, A.D., Bots, M.L., Dulger, A., van der Tweel, I., van Buren, M., Ten Dam, M.A., *et al.* *Multifactorial intervention with nurse practitioners does not change cardiovascular outcomes in patients with chronic kidney disease.* Kidney Int. 2012 Sep; 82 (6): 710–7.
134. Peeters, M.J., van Zuilen, A.D., van den Brand, J.A., Bots, M.L., van Buren, M., Ten Dam, M.A., *et al.* *Nurse practitioner care improves renal outcome in patients with CKD.* J Am Soc Nephrol. 2014 Feb; 25 (2): 390–8.
135. Smart, N.A., Titus, T.T. *Outcomes of Early versus Late Nephrology Referral in Chronic Kidney Disease: A Systematic Review.* The American Journal of Medicine 2011: 124, 1073–1080.e2.

136. Chan, M.R., Dall, A.T., Fletcher, K.E., Lu, N., Trivedi, H. *Outcomes in Patients with Chronic Kidney Disease Referred Late to Nephrologists: A Meta-analysis.* The American Journal of Medicine 2007; 120, 1063–1070.e2.
137. Wang, S.M., Hsiao, L.C., Ting, I.W., et al. *Multidisciplinary care in patients with chronic kidney disease: A systematic review and meta-analysis.* Eur J Intern Med. 2015 Oct; 26 (8): 640–5.
138. Chen, Y.R., Yang, Y., Wang, S.C., et al. *Multidisciplinary care improves clinical outcome and reduces medical costs for pre-end-stage renal disease in Taiwan.* Nephrology (Carlton). 2014 Nov; 19 (11): 699–707.
139. Chen, Y.R., Yang, Y., Wang, S.C., et al. *Effectiveness of multidisciplinary care for chronic kidney disease in Taiwan: a 3-year prospective cohort study.* Nephrol Dial Transplant. 2013 Mar; 28 (3): 671–82.
140. Chen, P.M., Lai, T.S., Chen, P.Y., et al. *Multidisciplinary Care Program for Advanced Chronic Kidney Disease: Reduces Renal Replacement and Medical Costs.* The American Journal of Medicine (2015) 128, 68–76.
141. Cho, E.J., Park, H.C., Yoon, H.B., et al. *Effect of multidisciplinary pre-dialysis education in advanced chronic kidney disease: Propensity score matched cohort analysis.* Nephrology (Carlton). 2012 Jul; 17 (5): 472–9.
142. O'Connor, N.R., Kumar, P. *Conservative Management of End-Stage Renal Disease without Dialysis: A Systematic Review.* Journal of Palliative Medicine 2012; 15, 228–235.
143. Foote, C., Kotwal, S., Gallagher, M., Cass, A., Brown, M., Jardine, M. *Survival outcomes of supportive care versus dialysis therapies for elderly patients with end-stage kidney disease: A systematic review and meta-analysis: Survival with dialysis or supportive care.* Nephrology 2016; 21, 241–253.
144. Pacilio, M., Minutolo, R., Garofalo, C., Liberti, M.E., Conte, G., De Nicola, L. *Stage 5-CKD under nephrology care: to dialyze or not to dialyze, that is the question.* Journal of Nephrology 2016; 29, 153–161.
145. Song, M.K. *Quality of Life of Patients with Advanced Chronic Kidney Disease Receiving Conservative Care without Dialysis.* Seminars in Dialysis. 2016; 29, 165–169.
146. The Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guideline: Acceptance onto Dialysis Guidelines, Predialysis education. 2005.
147. The Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guideline: Acceptance onto Dialysis Guidelines, Ethical considerations. 2010.
148. The Kidney Health Australia – Caring for Australians with Renal Impairment (KHA-CARI) Guideline: Acceptance onto Dialysis Guidelines, Quality of life. 2010.

