

Πρόσφατες σημαντικές δημοσιεύσεις σε περιοδικά κύρους

☛ Χρήστος-Κωνσταντίνος Κ. Αντωνίου

Ειδικευμένος Καρδιολογίας, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

Πολυχρόνης Ε. Δηλαβέρης

Διευθυντής ΕΣΥ, Α΄ Πανεπιστημιακή Καρδιολογική Κλινική, “Ιπποκράτειο” Γ.Ν.Α.

Αγγειοπλαστική (PCI) έναντι αορτοστεφανιαίας (CABG) παράκαμψης σε νόσο στελέχους (LM)

Συγγραφείς: Ahmad Y, Howard JP, Arnold AD, et al.

Αναφορά: Mortality After Drug-Eluting Stents vs. Coronary Artery Bypass Grafting for Left Main Coronary Artery Disease: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Eur Heart J* 2020;Mar 2:[Epub ahead of print].

Ερωτήματα μελέτης: Ποιά είναι η βέλτιστη μέθοδος επαναγγείωσης στη νόσο του στελέχους της αριστερής στεφανιαίας αρτηρίας;

Μέθοδοι: Πρόκειται περί μίας μετα-ανάλυσης προοπτικών τυχαιοποιημένων κλινικών μελετών, που συνέκριναν την αγγειοπλαστική με φαρμακοεκκλύοντες ενδοστεφανιαίους νάρθηκες (drug-eluting stents – DES) με την αορτοστεφανιαία παράκαμψη (CABG), για τη θεραπεία της αθηροσκληρωτικής νόσου του στελέχους. Το πρωτογενές καταληκτικό σημείο ήταν η ολική θνητότητα. Δευτερογενή καταληκτικά σημεία ήταν ο καρδιακός/καρδιαγγειακός θάνατος, το εγκεφαλικό, το έμφραγμα του μυοκαρδίου και η έκτακτη παρέμβαση επαναγγείωσης. Η ανάλυση έγινε βάσει της πρόθεσης θεραπείας (intention to treat analysis). Η ετερογένεια των συμπεριληφθεισών μελετών έγινε με τη δοκιμασία I². Οι αναλύσεις ευαισθησίας έγιναν μετά τον αποκλεισμό της μελέτης

με τη βραχεία διάρκεια παρακολούθησης (1 έτος) και εν συνεχεία με τον εκ περιτροπής αποκλεισμό κάθε μελέτης από την επεξεργασία.

Αποτελέσματα: Πέντε μελέτες περιελήφθησαν στη μετα-ανάλυση: η των Boudriot και συν. (2011), η PRECOMBAT, η NOBLE, η EXCEL και η SYNTAX. Συνολικά οι ασθενείς ήσαν 4.612, εκ των οποίων 2.303 τυχαιοποιήθηκαν σε PCI με DES και 2.309 σε CABG. Η διάρκεια παρακολούθησης ήταν 1 έτος στη μελέτη των Boudriot και συν., 5 έτη στις PRECOMBAT, NOBLE και EXCEL, και 10 έτη στην SYNTAX. Ο σταθμικός μέσος της διάρκειας παρακολούθησης ήταν 67,1 μήνες. Κατά την τελευταία εκτίμηση των ασθενών δεν υφίστατο σημαντική διαφορά στην ολική θνητότητα ανάμεσα στην PCI και στην CABG (σχετικός κίνδυνος [RR], 1,03; 95% διάστημα αξιοπιστίας [CI], 0,82-1,30, p=0,779) με μέτρια ετερογένεια μεταξύ των μελετών (I²=42,9%), ενώ η συχνότητα καρδιαγγειακού θανάτου ήταν παρόμοια (RR, 1,03; 95% CI, 0,79-1,34, p=0,817, I²=0,0%). Επίσης, δεν διεπιστώθη σημαντική διαφορά στην επίπτωση αγγειακού εγκεφαλικού επεισοδίου (RR, 0,74; 95% CI, 0,36-1,50, p=0,400) ή εμφράγματος του μυοκαρδίου (RR, 1,22; 95% CI, 0,96-1,56, p=0,110). Η PCI με DES συσχετίστηκε όμως με υψηλότερη συχνότητα έκτακτης επαναγγείωσης, εν σχέσει προς την αορτοστεφανιαία παράκαμψη

(RR, 1,73; 95% CI, 1,49-2,02, $p < 0,0001$). Τα αποτελέσματα αυτά δεν μετεβλήθησαν κατά τις αναλύσεις ευαισθησίας.

Συμπεράσματα: Η μετα-ανάλυση όλων των τυχαίοποιημένων κλινικών μελετών, που έχουν διενεργηθεί ως σήμερα, για τη σύγκριση της PCI με DES και της CABG στην θεραπεία της αθηροσκληρωτικής νόσου του στελέχους, δεν ανέδειξε σημαντική διαφορά στη ολική θνητότητα, στον καρδιακό θάνατο, στο εγκεφαλικό και στο έμφραγμα του μυοκαρδίου, για μία διάρκεια παρακολούθησης 5-6 ετών. Η επίπτωση της έκτακτης επαναγγείωσης ήταν μικρότερη μετά CABG.

Προοπτική: Οι περιορισμοί της μετα-ανάλυσης αυτής αναλύονται διεξοδικά από τους συγγραφείς: ειδικότερα, σημειώνουν τις διαφορές στα καταληκτικά σημεία, τη χρήση διαφορετικών stent διαχρονικά και εν τέλει το μικρό αριθμό μελετών που συμπεριελήφθησαν στη μετα-ανάλυση αυτή. Επίσης, η διάρκεια παρακολούθησης διέφερε μεταξύ των μελετών και οι περισσότεροι ασθενείς παρακολούθηθηκαν για μόνο 5 έτη. Πιο μακροχρόνια παρακολούθηση πιθανόν να απαιτείται για να διαπιστωθεί αν υφίσταται διαφορά ανάμεσα στην PCI και στην CABG, αναφορικά με τη θεραπεία της αθηροσκληρωτικής νόσου του στελέχους. Οι αναπόφευκτες διαφοροποιήσεις στους ορισμούς των καταληκτικών σημείων, κοινό ζήτημα στις μετα-αναλύσεις, υπογραμμίζουν την ανάγκη αυτού που οι συγγραφείς αποκαλούν «εναρμόνιση» με καλό παράδειγμα αυτού που έχει επιτευχθεί από το Valve Academic Research Consortium. Με τον τρόπο αυτό θα καθίστατο δυνατή καλύτερη σύγκριση και ενσωμάτωση δεδομένων από πολλαπλές μελέτες.

Όπως έχει επίσης υπογραμμισθεί στο παρελθόν, μελέτες, συγκρίνουσες θεραπείες με χαμηλή επίπτωση θνητότητας έχουν οδηγήσει στην εξ ανάγκης διαμόρφωση των σύνθετων καταληκτικών σημείων, ώστε να αθροιστούν αρκετά συμβάντα, για να επιτευχθεί στατιστική σημαντικότητα της διαφοράς. Η ένταξη «μαλακών» (soft) καταληκτικών σημείων, όπως η επαναγγείωση στη στεφανιαία νόσο ή οι επανεισαγωγές για καρδιακή ανεπάρκεια στη διακαθετηριακή αντικατάσταση της αορτικής βαλβίδος δύνανται να «αραιώσουν» την ανάλυση και να αμβλύνουν τα τελικά συμπεράσματα.

Έμφραγμα από μη ένοχες βλάβες μετά αγγειοπλαστική σε ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο.

Συγγραφείς: Scirica BM, Bergmark BA, Morrow DA, et al. **Αναφορά: Nonculprit Lesion Myocardial Infarction Following Percutaneous Coronary Intervention in Patients With Acute Coronary Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1095-1106.**

Ερωτήματα μελέτης: Ποιό είναι το αποτέλεσμα της χρήσης πιο ισχυρής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής αναφορικά με το χρόνο και την αιτιολογία υποτροπής οξέος εμφράγματος του μυοκαρδίου ή καρδιαγγειακού θανάτου, μετά διαδερμική αγγειοπλαστική (PCI) λόγω οξέος στεφανιαίου συνδρόμου (ACS);

Μέθοδοι: Οι ερευνητές διαχώρισαν τα συμβάντα της μελέτης TRITON-TIMI 38 (Trial to Assess Improvement in Therapeutic Outcomes by Optimizing Platelet Inhibition With Prasugrel-Thrombolysis In Myocardial Infarction 38) σε τρεις διακριτές κατηγορίες. Τα σχετιζόμενα με την παρέμβαση για το ACS ήσαν καρδιαγγειακοί θάνατοι ή εμφράγματα άμεσα συνδεόμενα με την αγγειοπλαστική (έμφραγμα τύπου 4a). Οι θάνατοι ή τα εμφράγματα, που σχετίζονταν με τα stent, ήσαν συμβάντα που κατηγοριοποιήθηκαν ως βέβαιη ή πιθανή θρόμβωση του stent, βάσει των κριτηρίων του Academic Research Consortium (έμφραγμα τύπου 4b). Οι λοιποί καρδιαγγειακοί θάνατοι και τα εμφράγματα, που δεν σχετίζονταν με την παρέμβαση και το stent, ταξινομήθηκαν ως εμφράγματα τύπου 1 ή 3 (αυτόματα). Η αιμορραγία και οι βαρύτητά της ορίσθηκε ως την αρχική μελέτη (Thrombolysis In Myocardial Infarction). Ο χρόνος μέχρι το πρώτο συμβάν στις δύο ομάδες (πρασουγρέλης και κλοπιδογρέλης) αναλύθηκε με τις καμπύλες Kaplan-Meier και συγκρίθηκε με το κριτήριο log-rank. Σειριακές αναλύσεις έγιναν σε κρίσιμα χρονικά σημεία από την τυχαιοποίηση, ήτοι στην 30ή, 90ή και 180ή ημέρα.

Αποτελέσματα: Αναφορικά με τα συμβάντα, εντός των πρώτων 30 ημερών, 584 (69%) ήσαν σχετιζόμενα με την παρέμβαση, 126 (14,9%) σχετιζόμενα με θρόμβωση του stent και 136 (16,1%) αυτόματα. Μετά τις 30 ημέρες, 22 (4,7%) ήσαν σχετιζόμενα με την παρέμβαση, 63 (13,5%) σχετίζονταν με θρόμβωση του stent και 383 (81,8%) ήσαν αυτόματα. Η πρασουγρέλη μείωσε σημαντικά την επίπτωση

του εμφράγματος και του καρδιαγγειακού θανάτου που σχετίζονταν με θρόμβωση του stent (1,0% vs. 2,1%, $p < 0.001$), καθώς και τα αυτόματα συμβάντα (3,9% vs. 4,8%; $p = 0,012$), με μια τάση για αριθμητική μείωση των συμβάντων των σχετιζόμενων με την παρέμβαση (4,4% vs. 5,1%; $p = 0,078$). Η πρoασουργέλη αύξησε τις αυτόματες, αλλά όχι τις σχετιζόμενες με την παρέμβαση, μείζονες αιμορραγίες.

Συμπεράσματα: Η μακροχρόνια ισχυρή αντιθρομβωτική θεραπεία μειώνει τα αυτόματα (de novo) αθηροθρομβωτικά συμβάντα, επιπροσθέτως της πρόληψης επιπλοκών σχετιζόμενων με την τοποθέτηση stent στην ένοχη βλάβη, μετά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Προοπτική: Αυτή η εκ των υστέρων (post hoc) ανάλυση αναφέρει ότι, ανάμεσα στους ασθενείς με οξεία στεφανιαία σύνδρομο που υπεβλήθησαν σε αγγειοπλαστική, πάνω από το 80% των συμβάντων μετά τις 30 ημέρες ήσαν αυτόματα. Επιπροσθέτως, η ισχυρή αναστολή των αιμοπεταλίων για ≥ 1 έτος, μετά το οξύ συμβάν, έδειξε παρόμοια αποτελεσματικότητα στη μείωση τόσο της αυτόματης όσο και της σχετιζόμενης με το stent αθηροθρόμβωσης. Η προστασία αυτή όμως πρέπει να αντιπαραβάλλεται με τον κίνδυνο αιμορραγίας επί τη λήψει ισχυρής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής. Αν και τα παρόντα δεδομένα υποστηρίζουν ότι η παρατεταμένη διπλή αντιαιμοπεταλιακή αγωγή βελτιώνει την καρδιαγγειακή έκβαση ασθενών μετά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο, κυρίως δια της μείωσης των αυτόματων νέων αθηροθρομβωτικών, επιπλέον μελέτες είναι αναγκαίες, ώστε να αναγνωρισθούν οι ασθενείς που υποβάλλονται σε αγγειοπλαστική, με τη μεγαλύτερη πιθανότητα να αντλήσουν όφελος από την παρατεταμένη χορήγηση διπλής αντιαιμοπεταλιακής αγωγής μετά οξύ στεφανιαίο σύνδρομο.

Αντιμετώπιση της κολπικής μαρμαρυγής στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας Συγγραφείς: van den Dries CJ, van Doorn S, Rutten FH, et al. **Αναφορά:** **Integrated Management of Atrial Fibrillation in Primary Care: Results of the ALL-IN Cluster Randomized Trial.** *Eur Heart J* 2020;Feb 29:[Epub ahead of print].

Ερωτήματα μελέτης: Είναι η ολοκληρωμένη θεραπευτική προσέγγιση της κολπικής μαρμαρυ-

γής (ΚΜ) στην πρωτοβάθμια φροντίδα υγείας μη κατώτερη της συνήθους θεραπείας, όπως παρέχεται από καρδιολόγους και ειδικά ιατρεία ρύθμισης της αντιπηκτικής αγωγής;

Μέθοδοι: Η μελέτη ALL-IN ήταν μία τυχαιοποιημένη, μη τυφλή μελέτη, μη-κατωτερότητας, που διενεργήθηκε σε 26 κέντρα πρωτοβάθμιας φροντίδας στην Ολλανδία. Δεκαπέντε κέντρα τυχαιοποιήθηκαν στην παροχή ολοκληρωμένης φροντίδας της ΚΜ και 11 στη συνήθη πρακτική. Η ολοκληρωμένη φροντίδα συνίστατο σε ανά τρίμηνο έλεγχο των ασθενών από εκπαιδευμένους στην ΚΜ νοσηλευτές, με εστίαση στις συννοσηρότητες, στην παρακολούθηση της αντιπηκτικής αγωγής και στην ταχεία παραπομπή στον ειδικό καρδιολόγο επί ενδείξεων.

Αποτελέσματα: Στην ομάδα παρέμβασης, 527 εκ των 941 επιλέξιμων ασθενών ηλικίας ≥ 65 ετών συναίνεσαν στην ένταξή τους στη μελέτη. Αυτοί οι 527 ασθενείς συνεκρίθησαν με 713 ασθενείς στο σκέλος της συνήθους θεραπείας. Η μέση ηλικία ήταν 77 έτη (διατεταρτημοριακό εύρος 72–83). Η ολική θνητότητα ήταν 3,5 ανά 100 ανθρωποέτη στην ομάδα παρέμβασης, έναντι 6,7 ανά 100 ανθρωποέτη στην ομάδα ελέγχου (προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος [HR], 0,55; 95% διάστημα αξιοπιστίας [CI], 0,37–0,82). Αναφορικά με τη μη καρδιαγγειακή θνητότητα, ο προσαρμοσμένος σχετικός κίνδυνος ήταν 0,47 (95% CI, 0,27–0,82). Αναφορικά με τα άλλα συμβάντα, οι διαφορές ήσαν μη στατιστικά σημαντικές.

Συμπεράσματα: Συγκρινόμενη με τη συνήθη φροντίδα, η ολοκληρωμένη φροντίδα ηλικιωμένων ασθενών με ΚΜ, στις πρωτοβάθμιες υπηρεσίες υγείας, συνοδεύθηκε με μία μείωση 45% της ολικής θνητότητας.

Προοπτική: Η παρούσα μελέτη έδειξε, ότι η ολοκληρωμένη φροντίδα της ΚΜ στις πρωτοβάθμιες υπηρεσίες, εν σχέσει προς τη συνήθη πρακτική, συσχετίσθηκε με εκσεσημασμένη μείωση της θνητότητας (45%). Αξιοσημείωτα, όμως, τούτη βασίζεται στη μείωση της ΜΗ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ θνητότητας, υποδηλώνοντας ότι η ολοκληρωμένη φροντίδα των ηλικιωμένων ασθενών με ΚΜ πλεονεκτούσε αναφορικά με την αντιμετώπιση των συννοσηροτήτων, παρά της ΚΜ καθ' εαυτής. Σχετικά μεγάλος αριθμός ασθενών, σε αμφότερα τα σκέλη της μελέτης, είχαν

τακτικές επισκέψεις στον καρδιολόγο -41% και 48%, αντίστοιχα. Ο σχεδιασμός της μελέτης τυχαιοποιήσε KENTPA και όχι μεμονωμένους ασθενείς (cluster randomization), ωστόσο τα χαρακτηριστικά των ασθενών ήσαν ομοιόμορφα στις δύο ομάδες, με την εξαίρεση της καρδιακής ανεπάρκειας (μεγαλύτερη επίπτωση στην ομάδα συνήθους φροντίδος) και της ηλικίας (ελαφρά γηραιότεροι στην ομάδα συνήθους φροντίδος). Αυτά μπορεί να επηρέασαν τα ευρήματα της μελέτης υπέρ της ολοκληρωμένης φροντίδος. Εν πάση περιπτώσει, υφίσταται ψηλαφητό όφελος στο συντονισμό της θεραπείας της ΚΜ και στις συχνές εκτιμήσεις των ασθενών από τους γενικούς ιατρούς και τους ειδικά προς τούτο εκπαιδευμένους νοσηλευτές.

Διουρητική θεραπεία στους ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια

Συγγραφείς: Felker GM, Ellison DH, Mullens W, Cox ZL, Testani JM. **Αναφορά: Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review.** *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178-1195.

Τα ακόλουθα είναι τα σημεία – κλειδιά αυτής της ανασκόπησης της διουρητικής θεραπείας σε ασθενείς με καρδιακή ανεπάρκεια (ΚΑ):

1. Η χρόνια νεφρική νόσος (ΧΝΝ) είναι ένας ισχυρός προγνωστικός παράγων αρνητικής έκβασης στην ΚΑ και επιπροσθέτως μειώνει τις διαθέσιμες εφεδρείες των νεφρών, για να ανταποκριθούν αποτελεσματικά στη συμφόρηση.
 2. Σε φυσιολογικές συνθήκες, η νεφρική αιματική ροή (ΝΑΡ) είναι περίπου το 20% της καρδιακής παροχής και καθορίζεται κυρίως από την κλίση πίεσης ανάμεσα στις νεφρικές αρτηρίες και φλέβες. Στην ΚΑ τόσο η νατριούρηση όσο και η απέκκριση ύδατος μειώνονται. Η ΝΑΡ και ο ρυθμός σπειραματικής διήθησης (GFR) αυτορρυθμίζονται με τρεις μείζονες μηχανισμούς: τη μυογενή απόκριση, το βασιζόμενο στην πυκνή κηλίδα (macula densa) σωληναριοσπειραματικό αντανακλαστικό και την έκκριση ρενίνης. Αυτές οι διεργασίες αποσκοπούν στη διατήρηση του GFR σταθερού, αλλά με κόστος τη μόνιμη κινητοποίηση του άξονα ρενίνης-αγγειοτασίνης-αλδοστερόνης. Τέλος, η ΚΑ χαρακτηρίζεται από μειωμένη ροή στα άπω
3. Δεδομένου του κεντρικού ρόλου της έκπτυξης όγκου στην παθογένεση της συμφορητικής ΚΑ, οι διουρητικοί παράγοντες, ιδίως τα διουρητικά της αγκύλης, είναι από τους ακρογωνιαίους λίθους της θεραπείας της νόσου. Η αποτελεσματική δράση τους προαπαιτείται τα εξής: 1) Κατάποση και γαστρεντερική απορρόφηση (επί *per os* χορήγησης), 2) απόδοση στο νεφρό, 3) έκκριση στο σωληναριακό αυλό και 4) πρόσδεση στη μεταφορική πρωτεΐνη-στόχο.
 4. Αρχική δοσολογία των διουρητικών της αγκύλης σε ασθενείς νοσηλευόμενους με συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια: Στους ήδη λαμβάνοντες, η χορήγηση δόσης 2,5 φορές της λαμβανόμενης (mg προς mg) έχει επιδείξει ασφάλεια και αποτελεσματικότητα στη μελέτη DOSE. Επί παραδείγματι, ασθενής λαμβάνων οίκοι 40 mg *per os* φουροσεμίδης δις ημερησίως, δύναται να αντιμετωπισθεί με ενδοφλέβια 100 mg φουροσεμίδης δις ημερησίως. Για τους μη λαμβάνοντες διουρητικά της αγκύλης, 40-80 mg φουροσεμίδης ενδοφλέβια δις ημερησίως ή το ισοδύναμο άλλης ουσίας είναι μια λογική, εμπειρική στρατηγική. Λόγω της παρατηρούμενης μεταδοσιακής αντιρροπιστικής κατακράτησης νατρίου, τα ενδοφλέβια διουρητικά πρέπει να χορηγούνται τουλάχιστον δις ημερησίως.
 5. Προσαρμογή της δόσης των διουρητικών: Οι επόμενες δόσεις των διουρητικών της αγκύλης πρέπει να καθορίζονται βάσει της κλινικής απόκρισης στις αρχικές δόσεις. Για αυτές τις αρχικές δόσεις, η επαρκής απόκριση συνίσταται στη μετρήσιμη αύξηση της διούρησης εντός 2 ωρών από της χορήγησης. Εφ' όσον τούτο δεν συμβαίνει, δεν χρειάζεται να αναμείνει ο κλινικός την επόμενη προγραμματισμένη δόση για να αυξήσει την ποσότητα της ουσίας. Επειδή η καμπύλη δόσης απόκρισης των διουρητικών της αγκύλης είναι λογαριθμική, σημαντικές αυξήσεις στη δοσολογία (π.χ. διπλασιασμός) είναι απαραίτητες, συνήθως για τη βελτίωση της απόκρισης. Η παρακολούθηση του νατρίου ούρων μπορεί να αποτελέσει μία αποτελεσματική στρατηγική για την καθοδήγηση

της δοσολογίας των διουρητικών, αν και δεν έχει ακόμα δοκιμασθεί σε μεγάλες μελέτες.

6. Διαχείριση της αύξησης της κρεατινίνης ορού κατά τη διουρητική θεραπεία για τη συμφόρηση: Αν και η κλινική κατάσταση του ασθενούς είναι ο καθοριστικός παράγων, αυξήσεις στην κρεατινίνη ορού μέχρι 0.5 mg/dl κατά τη διουρητική θεραπεία είναι συχνές και δεν συνεπάγονται πάντα ανάγκη διακοπής ή μείωσης της δόσης των διουρητικών της αγκύλης, ιδίως αν υφίσταται ακόμα συμφόρηση. Τα κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν, ότι τέτοιες μεταβολές είναι συνήθως παροδικές και σχετίζονται με παρόμοια, αν όχι καλύτερη, μακροπρόθεσμη έκβαση, εφ' όσον επιτυγχάνεται αποσυμφόρηση.
7. Αντίσταση στα διουρητικά που ανταγωνίζεται την αποτελεσματικότητά τους: Ο ποσοτικός ορισμός της αντίστασης στα διουρητικά, με αξία τόσο στην κλινική πράξη όσο και στην έρευνα, παραμένει ζητούμενος. Ποιοτικά, η αντίσταση στα διουρητικά δύναται να περιγραφεί ως ανεπαρκής ρυθμός/ ποσότητα νατριούρησης παρά τη χορήγηση επαρκούς δόσης διουρητικών. Η μείζων δυσκολία για τη μετάβαση από τον ποιοτικό στον ποσοτικό ορισμό της αντίστασης έγκειται στην ασάφεια της έννοιας «επαρκής δόση διουρητικών», η οποία είναι υποκειμενική και μεταβάλλεται ανάλογα με την κλινική κατάσταση. Η χρόνια χορήγηση διουρητικών αυξάνει σε μεγάλο βαθμό την ικανότητα του άπω νεφρώνα να επαναρροφήσει το αποδιδόμενο σε αυτόν χλωριούχο νάτριο (NaCl), οδηγώντας σε δευτερογενή μείωση της νατριούρησης (φαινόμενο πέδησης). Αυτή η διεργασία συμβαίνει σε κάθε ασθενή στον οποίον χορηγείται διουρητικός παράγων, καθώς η καθαρή απέκκριση NaCl αντirroπείται από ίση αύξηση της πρόσληψης NaCl, όταν τούτο συμβαίνει, παρά την παρουσία εμμένουσας συμφόρησης που αυτοί οι μηχανισμοί συμβάλλουν στην αντίσταση στα διουρητικά.
8. Αντιμετώπιση της αντίστασης στα διουρητικά: Η αναγνώριση των μηχανισμών της αντίστασης δύναται να διευκολύνει την εύρεση εξατομικευμένων στρατηγικών βελτίωσης της απόκρισης. Ο συνδυαστικός αποκλεισμός του νεφρώνα με την προσθήκη ενός διουρητικού τύπου θειαζίδης

(συχνότερα τη μετολαζόνη) στο διουρητικό της αγκύλης συχνά οδηγεί σε έντονη διούρηση, αλλά με κόστος τη σημαντική πιθανότητα ηλεκτρολυτικών διαταραχών. Η δόση του διουρητικού της αγκύλης, στην οποίαν ο συνδυαστικός αποκλεισμός του νεφρώνα πρέπει να εκκινεί, συνιστά αχαρτογράφητη περιοχή. Άλλες συνδυαστικές στρατηγικές με διουρητικά της αγκύλης δοκιμάζονται ή έχουν δοκιμασθεί σε ασθενείς δίχως ανταπόκριση στη συνήθη μέθοδο – αυτές περιλαμβάνουν τη συγχορήγηση ακεταζολαμίδης (η εν εξελίξει μελέτη ADVOR), τις διουρητικές δόσεις ανταγωνιστών των υποδοχέων των αλατοκορτικοειδών, π.χ. >50 mg/ημέρα σπιρονολακτόνης (μελέτη ATHENA-HF), τη χαμηλή δόση ντοπαμίνης (μελέτη ROSE-AHF), τη χαμηλή δόση νεσιριτίδης και τολβαπάνης και, εσχάτως, τη χρήση αναστολέων των SGLT-2 υποδοχέων.

9. Προσαρμογή της χρόνιας δόσης των διουρητικών της αγκύλης στα πλαίσια βελτιστοποίησης, βάσει κατευθυντηρίων οδηγιών της θεραπείας της καρδιακής ανεπάρκειας (guideline-directed medical therapy – GDMT): Γενικώς, ο σκοπός της χρόνιας χορήγησης διουρητικών είναι να ευρευθεί η ελάχιστη δόση που επιτρέπει διατήρηση της ευογκαιμίας. Η βελτιστοποίηση της συνολικής θεραπείας (GDMT) δύναται να επιτρέψει μείωση στη δόση των διουρητικών της αγκύλης και η μείωση αυτή μπορεί από την άλλη να είναι αναγκαία για να αποφευχθεί ο κίνδυνος υπότασης ή αφυδάτωσης, π.χ. μετά την έναρξη της αγωγής με σακουμπιρίλη-βαλσαρτάνη.
10. Διακοπή των διουρητικών: Μελέτες παρατήρησης υποδηλώνουν, ότι ασθενείς με ΚΑ, που δύνανται να διακόψουν χρονίως τη λήψη διουρητικών της αγκύλης, έχουν γενικά καλή πρόγνωση. Μία κλινικά σχετική απορία, αλλά για την οποία υφίστανται ελάχιστα δεδομένα, είναι το εάν τα *per os* διουρητικά δύνανται να διακοπούν πλήρως σε ασθενείς που είναι κλινικά σταθεροί.

Προοπτική: Οι συγγραφείς της παρούσης ανασκόπησης είναι άξιοι συγχαρητηρίων, καθώς πέτυχαν να αναλύσουν εμπειριστατωμένα την παθοφυσιολογία και την πρακτική όψη της διουρητικής θεραπείας ασθενών με ΚΑ. ■