

Background and principles of effective diuretic treatment in heart failure

Východiská a princípy efektívnej liečby diuretikami pri srdcovom zlyhavaní

Gonçalvesová E, Lesný P, Luknár M

Národný ústav srdcových a cievnych chorôb, a. s., Bratislava, Slovenská republika

Gonçalvesová E, Lesný P, Luknár M. **Background and principles of effective diuretic treatment in heart failure.** Cardiology Lett. 2016;25(4):293–301

Abstract. Diuretics are an essential and regular part of the treatment of symptomatic heart failure patients regardless of left ventricular systolic function. The objective of diuretic administration is to remove the congestion which is not only the dominating cause of the symptoms and signs of heart failure but also an important factor of adverse remodeling and progression of myocardial dysfunction. Patients with persistent or recurrent symptoms of congestion have a poor prognosis. On the other hand a higher mortality was observed in the patients with high doses of diuretics. A principle of safe and effective diuretic therapy is to maintain the euvolemic state using the lowest possible doses. The practical implementation of this principle is difficult because of the low sensitivity and specificity of the clinical examination for the detection and quantification of congestion, and also because of the unconstant diuretic response for the same dose of drug. The dosage of diuretics should therefore be flexible, with regular monitoring of electrolytes and renal function, particularly after the change of doses of diuretics, ACE inhibitors and aldosterone receptor antagonists. The review article is devoted to the mechanism of the action, hemodynamic and metabolic effects of diuretics in general, and their individual classes. The authors discuss the views and evidence on the effect of diuretics on the survival of patients with heart failure and perspectives for optimizing their use. Fig. 2, Tab. 1, Ref. 44, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

Key words: diuretic treatment – heart failure – mortality – congestion

Gonçalvesová E, Lesný P, Luknár M. **Východiská a princípy efektívnej liečby diuretikami pri srdcovom zlyhavaní.** Cardiology Lett. 2016;25(4):293–301

Abstrakt. Diuretiká sú kľúčovou a pravidelnou súčasťou liečby symptomatických pacientov so srdcovým zlyhavaním bez ohľadu na systolickú funkciu ľavej komory. Cieľom podávania diuretik je odstránenie kongescie, ktorá je nielen dominantou príčinou symptómov a príznakov, ale aj dôležitým faktorom nepriaznivej remodelácie myokardu a progresie jeho dysfunkcie. Pacienti s pretrvávajúcimi alebo rýchlo recidivujúcimi príznakmi kongescie majú zlú prognózu, súčasne však sa vyššia mortalita pozorovala aj u chorých s vysokými dávkami diuretik. Princípom úspešnej a bezpečnej liečby diuretikami je udržanie optivolemického stavu pri použití čo najnižších dávok. Praktickú realizáciu tohto princípu obmedzuje nízka senzitivita klinického vyšetrenia pri detekcii kongescie, variabilita intenzity kongescie, ako aj účinok diuretik. Dávkovanie diuretik má byť preto flexibilné s pravidelnou kontrolou ionogramu a renálnych funkcií, predovšetkým pri zmene bazálnej dávky diuretik, ACE inhibítorov alebo antagonistov aldosterónových receptorov. Prehľadný článok sa venuje mechanizmu účinku, hemodynamickým a metabolickým efektom diuretik a ich jednotlivých tried. Rozoberá názory a dôkazy o vplyve diuretik na prežívanie pacientov so srdcovým zlyhavaním a perspektívy optimalizácie ich používania. Fig. 2, Tab. 1, Lit. 44, online full text (Free, PDF) www.cardiology.sk

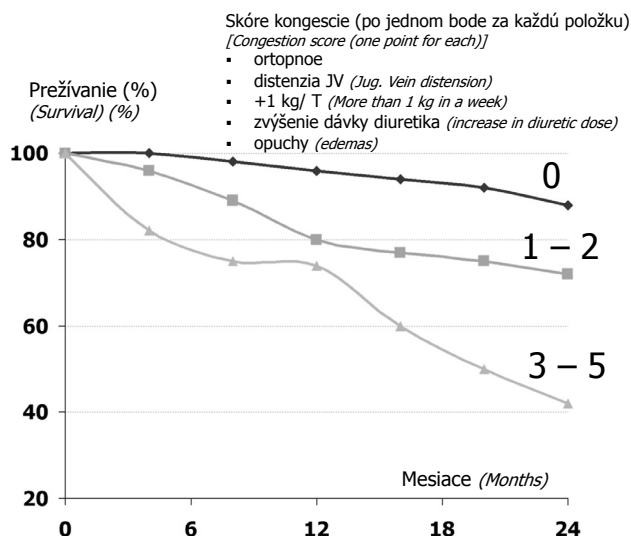
Kľúčové slová: diuretiká – kongescia – furosemid – mortalita

Diuretiká sa v liečbe srdcového zlyhávania (SZ) používajú od 50. rokov minulého storočia. Ich používanie je veľmi rozšírené, a bez osobitných obmedzení ich suverénne indikujú špecialisti rôznych odborov aj všeobecní lekári. U väčšiny pacientov diuretiká rýchlo a účinne zmierňujú až odstraňujú symptómy SZ. Kľúčové miesto majú v liečbe akútneho SZ i chronického SZ s prejavmi kongescie a ich pozícia v týchto indikáciách je zatiaľ nenahraditeľná. Diskusia sa vedie predovšetkým o taktike ich podávania a voľbe optimálnej dávky.

Hromadenie intersticiálnej tekutiny a zvýšený tlak vo venóznej časti riečiska (kongescia) je najcharakteristickejším príznakom srdcového zlyhávania a súčasne je dominantnou príčinou symptómov. Kongescia je dôsledkom retencie sodíka pri aktivácii neuroendokrinných mechanizmov a renálnej hypoperfúzie. Významnú úlohu zohráva aj zvýšenie hydrostatického tlaku vo vénach a venóznej časti kapilár, ku ktorému dochádza pri zlyhavaní systolickej alebo diastolickej funkcie komôr. Podávanie diuretik má stále kľúčové postavenie predovšetkým v iniciálnej liečbe akútneho SZ a pri kontrole symptómov CHSZ (1). Podstatou ich účinku je navodenie diurézy v dôsledku zásahu do transportných procesov nátrí, chloridov, kália a vody na úrovni tubulov a zberných kanálikov v obličkách.

Význam kongescie pri chronickom srdcovom zlyhavaní

Náhle vzniknutá alebo progresívne sa zhoršujúca dýchavica v dôsledku stázy krvi v pľúcach (kongescia) je najčastejšou bezprostrednou príčinou hospitalizácie pacientov so srdcovým zlyhavaním (2). Ku klinickým prejavom kongescie patrí ortopnoe, chrôpky na pľúcach, distenzia jugulárnych žíl, hepatomegália, opuchy a hepato-, respektíve abdomino-jugulárny reflux v pokročilých formách ascites až anasarka. Európska asociácia pre srdcové zlyhavanje vypracovala skórovací systém založený na fyzikálnom vyšetrení, laboratórnych vyšetreniach a manévroch, aby sa dosiahla lepšia citlivosť a štandardizácia nálezu kongescie (3). Hemodynamickým kritériom kongescie v pľúcnej cirkulácii je zvýšenie tlaku pľúcnice v zaklinení (PCWP) a vo veľkom obehu zvýšenie centrálného venózneho tlaku (CVP). Napriek tomu, že u pacientov s chronickým SZ nie je prítomná úzka korelácia medzi hemodynamikou a symptómami (4), opakovane sa zistilo, že zvýšené hodnoty PCWP aj CVP sú signálmi nepriaznivej prognózy. To platí predovšetkým pre pacientov s pokročilým srdcovým zlyhavaním (5). Zistilo sa, že po prepustení z nemocnice kratšie žijú tí pacienti, u ktorých sa pri ambulantnej kontrole o štyri až šesť týždňov po prepustení objavia fyzikálne prejavy kongescie (6) (obrázok 1). Pri ambulantnom monitorovaní centrálnej hemodynamiky špeciálnymi implantabilnými prístrojmi sa potvrdilo, že tlak v pľúcnici sa zvyšuje už niekoľko dní pred klinickými známami dekompenzácie chronického SZ (7).

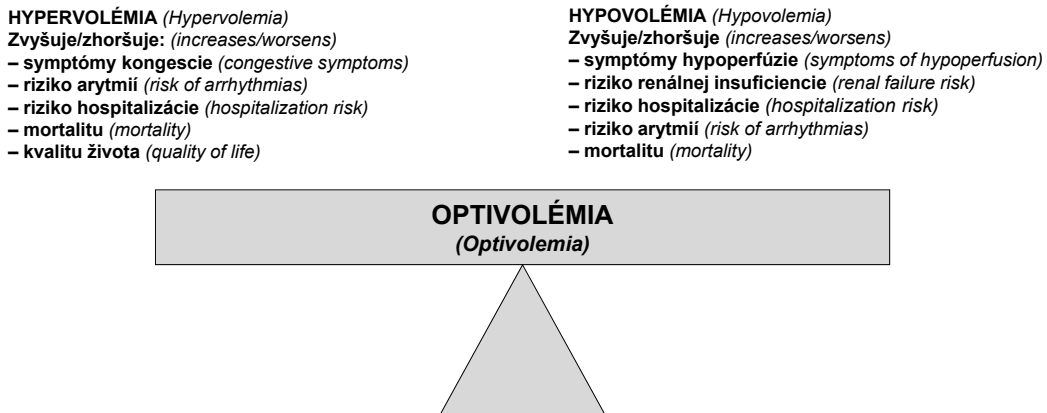


Obrázok 1 Prežívanie pacientov s pokročilým srdcovým zlyhavaním, ktorí boli prepustení z nemocnice podľa prítomnosti a intenzity kongestívnej symptomatológie. Kongescia sa hodnotí semikvantatívne indexom kongescie. Prítomnosť každého z vymenovaných príznakov znamená jeden bod.

Figure 1 Advanced heart failure patients survival after hospitalization according to presence and intensity of congestive symptoms. Congestion was evaluated using index of congestion.

Význam zvýšeného preloadu v progresii SZ dokumentujú aj experimentálne práce. Po odbremenení srdca podviazaním dolnej dutej žily u psov došlo k aktivácii systémového aj intramyokardiálneho angiotenzínového aj endotelínového systému. Veľkosť srdca aj hmotnosť myokardu sa však napriek tomu znížili (8).

Udržanie optivolemického stavu je jedným zo zásadných cieľov v starostlivosti o chorých so SZ (obrázok 2). Problémom v manažmente hypervolemie a kongescie je skutočnosť, že jej klinické prejavy môžu byť, najmä u chronicky chorých, mierne až úplne potlačené. Z pacientov s ťažkým chronickým SZ a priemerným PCWP 33 mmHg (norma do 13 mmHg) 27 % nemá žiadne a 41 % len minimálne RTG prejavy stázy na pľúcach (9). Nízkou negatívnu prediktívnu hodnotu klinického a RTG vyšetrenia pre odhad PCWP konštatujú aj iní autori (10). Androne a spol. (11) zistili, že 65 % pacientov s CHSZ bez opuchov je hypervolemických a má zvýšený zaklinený tlak v pľúcnici. Zaujímavé je pozorovanie, že hypervolemickí pacienti mali nižší systémový tlak krvi, ako tí s normovolemiou. U pacientov bez objektívnych klinických prejavov kongescie, so zvýšenými plniacimi tlakmi pravej alebo ľavej komory, intenzifikácia diuretickej liečby viedla k zmierneniu symptómov aj k zlepšeniu fyzickej výkonnosti (12). Zdá sa teda, že u vybraných pacientov môže meranie alebo monitorovanie centrálnej hemodynamiky prispieť k optimalizácii a individualizácii diuretickej a vazodilatačnej liečby, a tak zlepšeniu a stabilizácii klinického stavu. Z tejto úvahy vychádza aj myš-



Obrázok 2 Optivolémia ako rovnováha medzi hypervolémiou a hypovolémiou je jedným zo zásadných cieľov diuretickej liečby

Figure 2 Optivolemia achievement as a balance between hypo- and hypervolemia is a principle goal of diuretic treatment

lienka konštrukcie implantabilných senzorov, ktoré sú schopné zaznamenávať zmeny v centrálnej hemodynamike. Manažment pacientov vo funkčnej triede NYHA III na podklade informácie o tlaku v pľúcni, ktorú vysiela drobný senzor zavedený do riečiska a. pulmonalis, v porovnaní so štandardným postupom viedol k výraznej redukcii počtu hospitalizácií (13). Naopak, použitie implantabilných prístrojov na meranie intratorakálnej impedancie na monitorovanie a manažment pľúcnej kongescie nezplešilo výsledky, ale viedlo k zvýšeniu počtu hospitalizácií a návštev u lekára (14).

Alternatívnym postupom môže byť titrovanie dávok liekov podľa hladín BNP, ktoré dobre korelujú s plniacimi tlakmi ľavej a čiastočne aj pravej komory (15). Ukázalo sa, že takýto postup urýchljuje rozhodovanie a pravdepodobne aj zlepšuje šesťmesačné prežívanie pacientov prijatých pre akútne SZ (16). Dobrým a jednoduchým riešením pre sledovanie chronicky chorých je dosiahnutie optivolemického stavu počas hospitalizácie. Hmotnosť pacienta v tomto stave možno považovať za referenčnú. Pri pravidelnom vážení v domácom liečebnom režime rýchle zvýšenie hmotnosti (2 – 3 kg za dva až tri dni) signalizuje retenciu tekutín skôr, ako sa zhorší klinický stav.

Kongescia má negatívne dopady na myokard a progresiu jeho dysfunkcie. Retencia tekutín nie je benígnym dôsledkom SZ. Dlhodobé objemové preťaženie myokardu so zvýšenými plniacimi tlakmi komory spôsobuje prehlbenie subendokardiálnej ischémie, zmeny v štruktúre a funkcii extracelulárnej matrix, geometrie komory, poruchu venózneho drenáže koronárnymi žilami aj zníženie prahu arytmií (3).

Podávanie diuretík je najdostupnejším a najrozšírenejším prístupom na elimináciu kongescie a s ňou spojených príznakov. V diuretickej liečbe pacientov so SZ majú dominantné postavenie kľúčové diuretiká. Ostatné sa používajú väčšinou v kombinácii s nimi na potenciáciu ich účinku a/alebo zmiernenie ich vplyvu na stratu minerálov.

Hemodynamický účinok diuretík a intrarenálna hemodynamika

Pri intravenóznom podaní furosemidu pacientom s dekompenzovaným SZ dochádza k bezprostrednému poklesu centrálneho venózneho tlaku a tlaku v pľúcni v zaklinení. Tento účinok je sprostredkovaný priamym vazodilatačným účinkom furosemidu na vény. Pokles plniacich tlakov pretrváva alebo sa ešte prehĺbuje po navodení natriurezy v dôsledku zmenšenia plazmatického aj extracelulárneho objemu. Srdcový výdaj v iníciačných štádiách môže ľahko klesnúť pre prechodné zvýšenie systémovej vaskulárnej rezistencie, ale rýchlo sa vracia do pôvodných hodnôt. Pozoruje sa aj ľahká pľúcna vazodilatácia (17).

Zmeny v tubulárnej koncentrácii nátria v dôsledku diuretickej liečby ovplyvňujú glomerulárnu hemodynamiku. Pri náhlom zvýšení koncentrácie nátria v oblasti macula densa v distálnom tubule dochádza k zníženiu glomerulárnej filtrácie v dôsledku konstriktie vas aferens (18). Táto reakcia sa nazýva tubuloglomerulárny „feedback“ a je príčinou poklesu glomerulárnej filtrácie, ktorá sa pozoruje pri intenzívnej i. v. diuretickej liečbe. Pri dlhodobej liečbe sa tento reflex oslabuje. Na druhej strane pri chronickom podávaní kľúčových diuretík hypertrofuje epitel distálneho tubulu a zvyšuje sa resorpcia nátria. Tento jav je dôvodom potreby zvyšovania dávok diuretík najmä u pacientov s pokročilým SZ a jedným z mechanizmov rezistencie na diuretiká.

Neuroendokrinný účinok diuretík

U chorých s neliečeným SZ sa na začiatku ochorenia nepozorovala významná systémová aktivácia osi renín-angiotenzín-aldosterón (RAAS). Výrazne sú však zvýšené hladiny

noradrenalinu, a to v pokoji aj pri záťaži. Liečba diuretikami vyvoláva zvýšenie plazmatickej renínovej aktivity a hladín aldosterónu. Hladiny ANP a BNP pri diuretickej liečbe klesajú (19). Aktivácia RAAS zvyšuje reabsorpciu nátría a vody v proximálnom tubule, dôsledkom čoho môže byť dilučná hyponatrémia. Všetky tieto patofyziologické súvislosti svedčia pre potrebu podávania ACE inhibítorov pri diuretickej liečbe. Súčasne môžu byť vysvetlením negatívneho vplyvu používania vyšších dávok diuretik na mortalitu, ktorý sa pozoroval vo viacerých prácach. Po prerušení liečby diuretikami u pacientov so stabilným SZ sa zlepšuje glomerulárna filtrácia, glukózový metabolizmus a niektoré neurohormonálne ukazovatele, hladina natriuretických peptidov však stúpa (20).

Metabolický vplyv diuretickej liečby

Elektrolytové abnormality sú pri diuretickej liečbe časté a vyskytujú sa u 15 – 60 % pacientov (21), a preto je sledovanie ionogramu podmienkou bezpečnosti diuretickej liečby predovšetkým v začiatkových fázach alebo pri zmenách dávok. Tiazidové a kľúčkové diuretiká spôsobujú hypokaliémiu a hypomagnezémiu. Kľúčkové diuretiká pri intenzívnej liečbe spôsobujú hyponatrémiu a hypochloremickú alkalózu. Naopak, kálium šetriace diuretiká a v ostatnom čase široko používané antagonisti mineralokortikoidových receptorov, ohrozujú pacienta hyperkaliémiou. Hypokaliémia a hypomagnezémia podporujú vznik malígnych komorových dysrytmií. Koncentrácia kália a magnézia súvisí s početnosťou komorových extrasystol. Ukazuje sa tiež, že pacienti s CHSZ a hypomagnezémiou majú vyššiu mortalitu, ako chorí s normálnymi hladinami magnézia v sére (22). Substitúcia kália bez kálium šetriacich diuretik obyčajne nie je dostatočná. Rovnako potrebná je substitúcia magnézia, bez ktorého kálium dostatočne nepreniká do buniek. Dlhodobá liečba kľúčkovými diuretikami zapríčiňuje straty vápnika a zvyšuje riziko osteoporózy. Podobne dochádza k nadmernému úniku vo vode rozpustných vitamínov (tiamín, kyselina askorbová), čo môže ovplyvňovať refrakternosť opuchov (23). Je známe, že tiazidové diuretiká zhoršujú glukózovú toleranciu a zvyšujú hladiny lipoproteínov. Tieto ich účinky sú malé a vzhľadom na všeobecne zlú prognózu SZ klinicky nevýznamné. Kľúčkové i tiazidové diuretiká spôsobujú hyperurikémiu, ktorá niekedy vedie k exacerbácii dny (19).

Diuretiká pri akútnom srdcovom zlyhávaní

Diuretiká majú dominantné postavenie pri liečbe akútnych foriem srdcového zlyhávania určite aj preto, že absolútna väčšina pacientov hospitalizovaných pre tieto syndrómy má prejavy kongescie (1). U väčšiny pacientov sa v týchto situáciách podávajú intravenózne. Početné pozorovania ukazujú,

že zhoršenie renálnych funkcií počas hospitalizácie pre SZ je spojené so zvýšenou hospitalizačnou mortalitou a predĺženým pobytom v nemocnici (24). Diuretiká sú známe tým, že znižujú glomerulárnu filtráciu. Pri používaní diuretik sa zvyšuje množstvo chloridov v distálnej časti Henleho slučky a v oblasti macula densa. V reakcii na túto situáciu bunky macula densa uvoľňujú adenozín. Tento reaguje s A1 receptormi vas aferens a spôsobuje ich vazokonstrikciu. Stimulácia A1 receptorov zosilňuje reabsorpciu nátría v proximálnom tubule (25). Z týchto pozorovaní vyplýva úsilie o nájdenie postupov a farmák, ktoré by účinne ovplyvnili retenciu tekutín bez vplyvu na renálne funkcie. Jedným zo sľubných prístupov bolo použitie antagonistu A1 receptorov – rolofyllínu spolu so slučkovými diuretikami. Pilotné pozorovania ukázali, že použitie rolofyllínu vedie k rýchlejšiemu ústupu dýchavice a ochraňuje renálne funkcie. Veľká randomizovaná kontrolovaná štúdia (PROTECT) nepotvrdila predpoklady a nezistil sa žiadny rozdiel medzi rolofyllínom a placebom na renálne funkcie, mortalitu alebo rehospitalizácie (26).

Vplyv poklesu glomerulárnej filtrácie spôsobenej diuretikami na prognózu pacientov so SZ však nie je jasný. Yilmaz et al. (27) analyzovali údaje z registra pacientov s akútnym SZ a porovnávali mortalitu pacientov, u ktorých sa použila dávka furosemidu > 1 mg/kg za prvých 24 hodín s tými, kde bola nižšia dávka. Pri použití štatistickej metódy odstraňujúcej skreslenie sa nezistil rozdiel v hospitalizačnej mortalite v závislosti od dávky použitého furosemidu. Niektoré práce poukazujú na to, že v liečbe akútneho SZ je pre osud pacientov dôležitejšie dosiahnutie dôkladnej dekonstencie ako prechodné zhoršenie renálnych funkcií. U chorých, kde sa podaním vyšších dávok diuretik dosiahla hemokoncentrácia, výraznejší pokles hmotnosti aj plniacich tlakov mali nižšiu mortalitu do pol roka po prepustení napriek tomu, že sa u nich počas hospitalizácie zaznamenalo zhoršenie renálnych funkcií (28). Konzistentné s týmto pozorovaním sú aj závery prospektívnej randomizovanej klinickej skúšky DOSE (Diuretic Optimization Strategies Evaluation). V tejto štúdii pacientov s akútnym SZ randomizovali do štyroch skupín na kontinuálne alebo bolusové podanie nižších alebo vyšších dávok furosemidu (29). Nezistili sa významné rozdiely v renálnych funkciách ani klinickom efekte kontinuálneho alebo bolusového podania furosemidu. U chorých s bolusovým dávkovaním bolo častejšie potrebné zvýšiť dávku. Významné rozdiely neboli ani medzi skupinami s vyšším alebo nižším dávkovaním. Pacienti s vyššími dávkami mali väčšiu diurézu, pokles hmotnosti a výraznejší ústup dýchavice. V porovnaní s pacientmi s nízkou dávkou došlo u nich k významnému poklesu renálnych funkcií. Neboli však žiadne rozdiely v mortalite ani potrebe hospitalizácií v nasledujúcom období.

Napriek trvajúcim obavám sa v ostatnom období ukazuje, že podanie aj vyšších dávok furosemidu pri akútnom SZ nemá nepriaznivý vplyv na mortalitu, hoci sa prechodne zhoršia renálne funkcie. Väčšia dávka v klinických štúdiách

predstavovala podanie 2,5-násobku p. o. dennej dávky furosemidu. Tento záver však nemá znižovať ostražitosť a dôsledné monitorovanie vnútorného prostredia je pri i. v. liečbe diuretikami stále imperatívom.

Diuretiká pri chronickom srdcovom zlyhávaní

Vplyv diuretík na mortalitu pri dlhodobej liečbe chorých s chronickým SZ, ktorí aktuálne nemajú výrazné klinické prejavy kongescie, a kde sa diuretiká podávajú kvôli predchádzaniu retencie tekutín, nie je dostatočne preskúmaný. Staršie štúdie ukazujú, že u 1/3 pacientov, ktorí boli stabilizovaní pri diuretickej liečbe, dochádza v priebehu prvých týždňov po výmene diuretika za ACE inhibítor k rozvoju pľúcneho edému. Cooper et al. (30) na základe retrospektívnej analýzy štúdie SOLVD (Studies Of Left Ventricular Dysfunction) ukázali, že pacienti, ktorí užívajú diuretiká (s výnimkou kálium šetriacich), majú vyššie riziko arytmo- génej smrti v porovnaní s tými, ktorí diuretiká neužívajú. Užívanie kálium šetriacich diuretík riziko arytmogénnej smrti nezvyšovalo. V podobnej analýze štúdie DIG (Digitalis Investigation Group) (31) sa zistilo zvýšené riziko smrti z akýchkoľvek príčin, náhlejšie smrti aj hospitalizácie pre SZ u chorých užívajúcich kľúčkové a tiazidové diuretiká v porovnaní s pacientmi užívajúcimi kálium šetriace diuretiká. Ahmed et al. (32) vybrali zo štúdie DIG 1 391 pacientov, ktorí užívali diuretiká a k nim priradili 1 391 porovnateľne chorých pacientov, ktorí diuretiká neužívali. Pacienti, ktorí dostávali diuretiká, mali vyššiu mortalitu aj potrebu hospitalizácií pre SZ ako porovnateľní pacienti bez diuretickej liečby. Porovnanie štyroch kohort pacientov s pokročilým SZ, do ktorých boli pacienti zaradovaní podľa dávky diuretika ukázalo, že najkratšie prežívanie majú pacienti v kohorte s najvyššou dávkou diuretika. Títo však súčasne mali najťažšiu poruchu systolickej funkcie LK a najvyššie hodnoty sérového kreatinínu a urey (33). Aj v našom pozorovaní 1 000 pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním sme multivariačnou analýzou preukázali, že podávanie vysokých dávok diuretík je spojené s vyššou mortalitou (34).

Opísané správy o možnom negatívnom vplyve chronického podávania diuretík vo vysokých dávkach na mortalitu chorých so SZ bez zjavnej retencie tekutín vychádzajú z post hoc analýzy veľkých prospektívnych štúdií. Najväčším nedostatkom týchto pozorovaní je skutočnosť, že pacienti pri vstupe do sledovania užívali diuretikum v dávke prispôbovanej klinickému stavu, a tak pacienti s najťažším ochorením dostávali najvyššie dávky diuretík. Napriek úsiliu o odstránenie tohto selektného skreslenia použitím sofistikovaných štatistických metód ho nemožno vylúčiť. Tieto retrospektívne pozorovania teda nemôžu rozhodnúť o škodlivosti, alebo vylúčiť dlhodobý benefit diuretík pri chronickom srdcovom zlyhávaní.

Dôležitosť tohto aspektu podporujú aj závery prestížneho Cochranovho inštitútu (35). Analyzovali sa údaje zo 14 dostupných štúdií, ktoré splnili kvalitatívne kritériá a porovnávali diuretiká s placebom alebo inou liečbou (ACE inhibítor, digoxín). Ukázalo sa, že v porovnaní s placebom konvenčná diuretická liečba znižuje riziko smrti a zhoršenie srdcového zlyhávania. V porovnaní s aktívnou látkou diuretiká zlepšovali fyzickú výkonnosť. Zdá sa, že efekt používania diuretík kolíše medzi prínosom z dekongescie a odľahčenia objemového preťaženia myokardu na jednej strane a negatívnymi vplyvmi zhoršenia renálnych funkcií a straty minerálov na druhej strane. Jednou z možností riešenia tejto dilemy je identifikovať skupiny pacientov, ktorí sú podávaním vysokých dávok diuretík viac ohrození. Testani et al. (36) hodnotili vzťah medzi mortalitou pacientov so SZ, dávkou diuretika a ureou (BUN). V celej kohorte 2 456 pacientov bola mortalita pri dávke diuretík ≥ 160 mg/deň vyššia ako pri nižších dávkach, avšak po prispôbení na ostatné charakteristiky pacientov už tento vzťah nebol významný. Významne vyššia mortalita však zotrvala u pacientov s vyššou dávkou diuretík, ktorí mali súčasne vyššie hodnoty BUN. Toto pozorovanie možno vysvetliť tým, že zvýšená reabsorpcia urey sa pozoruje pri vyšších úrovniach neurohormonálnej stimulácie a renálnej hypoperfúzií.

Diuretiká v prevencii srdcového zlyhávania

Arteriálna hypertenzia je najvýznamnejším rizikovým faktorom vzniku SZ. Vzhľadom na tieto súvislosti sú zaujímavé výsledky štúdie ALLHAT (37). V tejto štúdii bolo 33 357 pacientov s arteriálnou hypertenziou liečených buď amlodipínom, alebo lizinoprilom alebo chlortalidónom. Zistilo sa, že po prvom roku liečby majú pacienti užívajúci chlortalidón najnižšie riziko hospitalizácie alebo úmrtia pre srdcové zlyhávanie. Po druhom roku bolo toto riziko pri chlortalidóne a lizinopriľe vyrovnané, stále však menšie ako u pacientov užívajúcich amlodipín. Metaanalýza antihypertenzívnej liečby pacientov, ktorá zahŕňa viac 220 tisíc pacientov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom potvrdila, že diuretiká sú najúčinnnejšie v prevencii SZ (38). Zaujímavé je aj zistenie, ktoré vyplynulo z výsledkov klinického skúšania empagliflozínu u diabetikov s vysokým kardiovaskulárnym rizikom (39). Empagliflozín blokuje resorpciu glukózy a nátrvia v proximálnom tubule a má slabý diuretický účinok. Jeho podávanie sa spájalo so 49 % redukciou relatívneho rizika vzniku srdcového zlyhávania počas sledovania s mediánom trvania 3,1 roka.

Kľúčové diuretiká

Diuretiká vzhľadom na mechanizmus účinku a miesto ich pôsobenia rozdeľujeme na niekoľko skupín (**tabuľka 1**).

Najčastejšie používaným a u nás prakticky jediným dostupným diuretikom zo skupiny kľúčkových diuretík je furosemid. Registrovaný je tiež torasemid. Kľúčkové diuretiká blokujú reabsorpciu chloridov a spolu s tým aj Na^+ a K^+ vo vzostupnom ramene Henleovej kľučky. Tým zabráňujú aj prestupu vody, ktorá sa viaže na NaCl . V krvi sa takmer úplne viažu na albumín a na miesto účinku sa dostávajú aktívnou sekréciou v proximálnom tubule.

Resorpcia furosemidu v čreve je veľmi variabilná interaj intraindividuálne. Pohybuje sa od 10 do 90 % (40). To má za následok nepravidelnú a nekonštantnú diuretickú odpoveď. Zlepšenie resorpcie možno dosiahnuť podávaním furosemidu nalačno. Na rozdiel od toho resorpcia torasemidu je takmer 100 % a nezávisí od potravy. Polčas vylučovania furosemidu je dve až tri hodiny, torasemidu štyri až šesť hodín. Na efektívnu diuretickú odpoveď treba dosiahnuť dostatočnú koncentráciu diuretika v primárnom moči. Toto môže byť pri nekonštantnom vstrebávaní furosemidu a jeho krátkom polčase problematické a premenlivé. Táto skutočnosť tiež vysvetľuje, prečo je podávanie furo-

semidu kontinuálne v infúzii účinnejšie ako v bolusoch. Podávanie furosemidu v bolusoch alebo aj nárazových veľkých p. o. dávkach jedenkrát denne pri relatívne krátkom polčase furosemidu spôsobuje, že po odoznení jeho účinku dochádza k excesívnej spätnej resorpcii Na . V prípade, že sa diuretiká užívajú v jednej väčšej dávke ráno, môže mať tento efekt vplyv na nočnú dýchavicu. Preto je výhodné rozdeliť dávku na dve alebo viac. Dávkovanie furosemidu je individuálne, ale väčšinou nepresahuje jeden gram denne. Pre udržiavaciu liečbu u väčšiny chorých stačí denne 40 – 80 mg. U pacientov so súčasnou renálnou insuficienciou je potrebné na dosiahnutie porovnateľnej odpovede používať vyššie dávkovanie. Je to spôsobené tým, že pri renálnej insuficiencii klesá tubulárna sekrécia diuretika do primárneho moču.

Pri porovnávaní účinnosti a bezpečnosti torasemidu a furosemidu sa u pacientov liečených torasemidom zistilo významnejšie zlepšenie funkčného stavu, menší počet epizód hypokaliémie a aj nižšia mortalita (30). Najzávažnejším nežiaducim účinkom kľúčkových diuretík je ototoxicita. Hrozí

Tabuľka 1 Triedy diuretík, mechanizmus a miesto ich účinku

Table 1 Diuretic classes, mechanism and site of action

	Miesto účinku (Action site)	Mechanizmus (Mechanism)	Látky (Drugs)
Inhibítory karboanhydrázy (Carboanhydrase inhibitors)	Proximálny tubulus (Proximal tubulus)	Inhibícia resorpcie Na^+ (Inhibition of sodium resorption)	Acetazolamid (Acetazolamid)
Osmotické (Osmotic)	Lúmen nefrónu (Nefron lumen)	Osmotické viazanie molekúl vody v glomerulárnom filtráte (Water molecules' osmotic binding in glomerular filtrate)	Manitol Urea
Kľúčkové (Loop)	Vzostupné rameno Henleho kľučky (Loop of Henle ascendent part)	Inhibícia reabsorpcie chloridov a spolu s tým Na^+ a K^+ (Chloride reabsorption inhibition)	Furosemid Torsemid Bumetamid Kyselina etakrynová (Etacrynic acid)
Tiazidové (Thiazid)	Distálny tubulus (Distal tubulus)	Inhibícia reabsorpcie chloridov (Chloride reabsorption inhibition)	Hydrochlórotiazid (Hydrochlorothiazid) Chlortalidón (Chlortalidon) Indapamid Metolazón (Metolazon)
Kálium šetriace (Potassium saving) – Priame inhibítory Na^+/K^+ pumpy – (Direct Na/K inhibitors) – Antagonisty aldosterónu (Aldosterone antagonists)	Zberné kanáliky (Collecting ducts)	Blokáda Na^+/K^+ výmeny (Na/K exchange blockade)	Amilorid Triamteren
		Blokáda receptora pre aldosterón (Aldosterone receptor blockade)	Spironolaktón (Spironolacton) Eplerenón (Eplerenon)
Antagonisty adiuretínu (Adiuretin antagonists)	Zberné kanáliky (Collecting ducts)	Blokáda receptorov V2 V2 V1 + V2 pre antiadiuretický hormón (V2, V1 + V2 adiuretin hormone receptor blockade)	Tolvaptan Lixivaptan Konivaptan

u pacientov s vysokými dávkami diuretík podávaných v bolusoch a u chorých s renálnou insuficienciou.

Tiazidové diuretiká

Tiazidové diuretiká zabraňujú aktívnemu transportu Cl^- a tým pasívnemu prechodu Na^+ a K^+ v distálnom tubule. Podobné transportné molekuly, aké sú blokované tiazidmi v distálnom tubule obličiek, sú aj v cievach a podieľajú sa na antihyperenzívnych účinkoch týchto látok. Tiazidy zvyšujú resorpciu kalcia, na druhej strane, vstrebávanie magnézia je znížené. Podobne ako kľúčkové diuretiká sa do moča dostávajú tubulárnou sekréciou. U pacientov s renálnou insuficienciou je preto potrebné vyššie dávkovanie. Diuretická odpoveď pri klírens kreatinínu pod 0,7 ml/s je slabá a použitie tiazidov tu nemá väčší význam (41).

U nás je dostupný hydrochlórotiazid, chlortalidón a indapamid. Vrchol účinku dosahujú za dve až šesť hodín. Trvanie účinku indapamidu a chlortalidónu je proťahované na 36 až 72 hodín.

U pacientov s pokročilým SZ sa tiazidové diuretiká používajú predovšetkým na zvýšenie diuretickej odpovede pri liečbe kľúčkovými diuretikami. V dôsledku účinku kľúčkových diuretík sa do oblasti distálneho kanálika dostáva moč s vyššou koncentráciou nátría. Tiazidové diuretiká bránia jeho resorpcii v týchto miestach. Táto tzv. sekvenčná blokáda sa najúčinnšie dosahuje podávaním hydrochlórotiazidu nalačno asi 30 minút pred užitím furosemidu.

Acetazolamid a osmotické diuretiká

Acetazolamid sa u chorých so SZ používa iba výnimočne. Zabraňuje vstrebávaniu sodíka v proximálnom tubule. Možno o ňom uvažovať u pacientov refraktérnych na vysoké dávky základných diuretík a u chorých s metabolickou alkalózou (25).

Osmotické diuretiká účinkujú v proximálnom tubule a Henleovej kľúčke, kam sa dostávajú glomerulárnou filtráciou. Mechanizmus účinku spočíva v tom, že viažu na seba vodu a strhávajú ju do moču. Pri srdcovom zlyhavaní sa nepoužívajú, pretože po ich podaní hrozí náhla mobilizácia intersticiálnej tekutiny s expanziou intravazálneho objemu, čo môže mať pri SZ závažné negatívne cirkulačné dôsledky.

Kálium šetriace diuretiká

Zvýšené straty kália sú pravidelným dôsledkom podávania kľúčkových a tiazidových diuretík. Kálium šetriace diuretiká, amilorid a triamteren, blokujú resorpciu Na^+ a vylučovanie K^+ v kortikálnych častiach zberných kanálikov. Znižujú tiež vylučovanie magnézia. Ich diuretický účinok v prípade

izolovaného podávania je slabý a používajú sa v kombinácii s kľúčkovými a tiazidovými diuretikami na zníženie strát kália a magnézia. V súčasnosti pri rozšírenom podávaní ACE inhibítorov a spironolaktónu je ich význam v liečbe SZ obmedzený. Do skupiny kálium šetriacich diuretík patrí aj spironolaktón, a jeho derivát kanrenoát. Spironolaktón okrem kálium šetriacich účinkov ovplyvňuje aj neuroendokrinnú aktiváciu a remodeláciu myokardu. Preto sa spironolaktón zaradil do štandardnej liečby pacientov s pokročilým srdcovým zlyhávaním, nie tak pre jeho diuretické, ale antiremodelačné vlastnosti. V prípade jeho použitia ako kálium šetriaceho diuretika sa podávajú vyššie dávky ako 50 mg.

Aquauteriká – inhibítory antidiuretického hormónu (vazopresínu)

Primárnym stimulom uvoľňovania antidiuretického hormónu (ADH) je vzostup osmolality krvi. Ďalším impulzom na vylučovanie ADH je zníženie cirkulujúceho objemu, alebo pokles tlaku krvi. Signalizáciu tohto stavu zabezpečujú baroreceptory v aorte, karotickom sínuse a ľavej predsieni. Antidiuretický hormón pôsobí prostredníctvom receptorov V1a a V2. Receptory V1a sú lokalizované predovšetkým na hladkom svalstve ciev, ale aj v myokarde. Po ich stimulácii dochádza k vazokonstrikcii. Chronická stimulácia má pravdepodobne podiel na remodelácii myokardu. V2 receptor je v kortikálnych zberných kanálikoch nefrónov a po jeho aktivácii sa zvyšuje vstrebávanie bezsolútovej vody (42).

U pacientov s CHSZ sú hladiny ADH zvýšené a ukázalo sa, že sa zvyšujú s progresiou srdcového zlyhávania. Experimentálne práce zamerané na blokádu V1a nedokázali významný účinok na cievny tonus. Sľubnejšie sú terapeutické výsledky blokády V2 alebo kombinovanej blokády V2/V1 receptorov. Klinické skúšanie sa robilo s tolvaptanom, konivaptanom a lixivaptanom. Tolvaptan je selektívny antagonist V2 receptora, podobne ako vysokoselektívny lixivaptan. Konivaptan je duálny antagonist oboch receptorov.

Prvé klinické skúšky ukázali, že tolvaptan zvyšuje exkréciu bezsolútovej vody aj plazmatickú koncentráciu nátría. V pilotných štúdiách sa ukázalo, že tolvaptan účinne zvyšuje diurézu, natrémiu a zmiernuje symptómy SZ. Nezmenila sa kaliémia ani renálne funkcie. Z hemodynamického hľadiska neovplyvňuje tlak krvi, funkciu ľavej komory, periférnu ani pľúcnu vaskulárnu rezistenciu. Nenašiel sa tiež žiadny vplyv tolvaptanu na remodeláciu ľavej komory. Najneprijemnejším vedľajším účinkom bol intenzívnejší pocit smádu, pre ktorý značná časť pacientov prerušila liečbu pred plánovaným ukončením klinického skúšania. V rozsiahlom klinickom výskumnom programe EVEREST sa potvrdil priaznivý účinok tolvaptanu na zmiernenie dýchavice a opuchov, neprejavil sa však žiadny vplyv na mortalitu ani potrebu opakovaných hospitalizácií pre srdcové zlyhávanie (42). V štúdiu BALANCE

sa podával lixivaptan alebo placebo u chorých so SZ NYHA III/IV na podklade systolickej dysfunkcie ľavej komory s pridruženou hyponatrémiou, ktorí boli prijatí do nemocnice pre zhoršenie stavu. Zaznamenalo sa významné zvýšenie hladín nátría u pacientov s lixivaptanom, súčasne však v tejto skupine chorých došlo v prvých 10 dňoch od začatia liečby k zvýšenému počtu úmrtí a štúdia bola predčasne ukončená (43) a lixivaptan sa u chorých so SZ nesmie používať.

Za najcennejšiu vlastnosť týchto látok sa považuje schopnosť navodenia diurézy u hyponatremických pacientov rezistentných na štandardné diuretické schémy, a to bez vplyvu na hemodynamiku a renálne funkcie. Podľa AHA sa krátke podanie antagonistov vazopresínu môže zväziť u hospitalizovaných pacientov s retenciou tekutín, u ktorých perzistuje ťažká hyponatrémia napriek reštrikcii príjmu tekutín a maximalizácii konvenčnej liečby (44).

Záver

Diuretiká sú lieky prvej línie na potlačenie symptómov SZ. Napriek tomu, že sa ich použitie neopiera o modernú medicínu dôkazov, je ich pozícia v liečbe SZ v súčasnosti nespochybniteľná a všeobecné úvahy o ich nepriaznivom efekte sú irelevantné. Hlavným cieľom diuretickej liečby je odstránenie symptómov kongescie, teda neprimeranej retencie tekutín. Dlhodobá kongescia, ktorá spôsobuje objemové preťaženie myokardu aj stázu krvi v orgánoch a tkanivách, nie je len podkladom pre symptómy srdcového zlyhávania, ale aj jedným z faktorov progresie dysfunkcie myokardu a syndrómu srdcového zlyhávania všeobecne. Na druhej strane neprimerane intenzívna diuretická liečba vedie k poruche funkcie obličiek, hypotenzii a minerálnej dysbalancii, so všetkými aj život ohrožujúcimi dôsledkami. Klinické príznaky stázy sú málo senzitivné aj špecifické. Samotná intenzita kongescie je premenlivá a rovnako varíruje aj účinok diuretik. Základným koncepčným problémom diuretickej liečby je teda dosiahnutie optimálneho dávkovania, ktoré je individualizované, flexibilné a zohľadňuje aktuálnu úroveň kongescie aj diuretickú odpoveď. Zdá sa, že prekonanie tohto problému umožní vzdialený invazívny monitoring tlaku v pľúcni pomocou minisenzorov a úprava dávok diuretickej a vazodilatačnej liečby na základe zmien tlaku krvi v pľúcni, ktoré odrážajú plniaci tlak ľavej komory.

Literatúra

- Goncalvesova E, Varga I, Lesny P, Liska B, Luknar M, Solik P. Characteristics and the prognosis of patients with acute heart failure in current clinical practice. *Vnitřní lékařství*. 2010 Aug;56(8):845-853.
- Cleland JG, Swedberg K, Follath F, Komajda M, Cohen-Solal A, Aguilar JC, et al. The EuroHeart Failure survey programme--a survey on the quality of care among patients with heart failure in Europe. Part 1: patient characteristics and diagnosis. *Eur heart J*. 2003 Mar;24(5):442-463.
- Gheorghade M, Follath F, Ponikowski P, Barsuk JH, Blair JEA, Cleland JG, et al. Assessing and grading congestion in acute heart failure: a scientific statement from the Acute Heart Failure Committee of the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):423-433.
- Shah MR, Hasselblad V, Stinnett SS, Kramer JM, Grossman S, Gheorghade M, et al. Dissociation between hemodynamic changes and symptom improvement in patients with advanced congestive heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2002 Jun;4(3):297-304.
- Troughton RW, Ritzema J, Eigler NL, Melton IC, Krum H, Adamson PB, et al. Direct left atrial pressure monitoring in severe heart failure: long-term sensor performance. *Journal of cardiovascular translational research*. 2011 Feb;4(1):3-13.
- Lucas C, Johnson W, Hamilton MA, Fonarow GC, Woo MA, Flavell CM, et al. Freedom from congestion predicts good survival despite previous class IV symptoms of heart failure. *American heart journal*. 2000 Dec;140(6):840-847.
- Braunschweig F, Ford I, Conraads V, Cowie MR, Jondeau G, Kautzner J, et al. Can monitoring of intrathoracic impedance reduce morbidity and mortality in patients with chronic heart failure? Rationale and design of the Diagnostic Outcome Trial in Heart Failure (DOT-HF). *Eur J Heart Fail*. 2008 Sep;10(9):907-916.
- Lisy O, Redfield MM, Jovanovic S, Jougasaki M, Jovanovic A, Leskinen H, et al. Mechanical unloading versus neurohumoral stimulation on myocardial structure and endocrine function In vivo. *Circulation*. 2000 Jul 18;102(3):338-343.
- Mahdyyoon H, Klein R, Eyler W, Lakier JB, Chakko SC, Gheorghade M. Radiographic pulmonary congestion in end-stage congestive heart failure. *The American journal of cardiology*. 1989 Mar 1;63(9):625-627.
- Chakko S, Woska D, Martinez H, de Marchena E, Futterman L, Kessler KM, et al. Clinical, radiographic, and hemodynamic correlations in chronic congestive heart failure: conflicting results may lead to inappropriate care. *The American journal of medicine*. 1991 Mar;90(3):353-359.
- Androne AS, Hryniewicz K, Hudaihed A, Mancini D, Lamanca J, Katz SD. Relation of unrecognized hypervolemia in chronic heart failure to clinical status, hemodynamics, and patient outcomes. *The American journal of cardiology*. 2004 May 15;93(10):1254-1259.
- Stevenson LW, Theodore E, Woodward Award: Coming in out of the rain. Relieving congestion in heart failure. *Transactions of the American Clinical and Climatological Association*. 2009;120:1771-87.
- Abraham WT, Adamson PB, Bourge C, Aaron MF, Costanzo MR, Stevenson LW, et al. Wireless pulmonary artery haemodynamic monitoring in chronic heart failure: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2011 Feb 19;377(9766):658-666.
- van Veldhuisen DJ, Braunschweig F, Conraads V, Ford I, Cowie MR, Jondeau G, et al. Intrathoracic impedance monitoring, audible patient alerts, and outcome in patients with heart failure. *Circulation*. 2011 Oct 18;124(16):1719-1726.
- Goncalvesova E, Luknar M, Fabian J. Brain natriuretic peptide is powerful predictor of elevation of ventricular filling pressures

- in patients with advanced congestive heart failure. *Eur Heart J* 2003;24(abstr. suppl):532
16. Valle R, Aspromonte N, Milani L, Peacock FW, Maisel AS, Santini M, et al. Optimizing fluid management in patients with acute decompensated heart failure (ADHF): the emerging role of combined measurement of body hydration status and brain natriuretic peptide (BNP) levels. *Heart failure reviews*. 2011 Nov;16(6):519-529.
 17. Silke B. Central hemodynamic effects of diuretic therapy in chronic heart failure. *Cardiovascular drugs and therapy / sponsored by the International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy*. 1993 Jan;7 Suppl 1:45-53.
 18. Schnermann J. Juxtaglomerular cell complex in the regulation of renal salt excretion. *The American journal of physiology*. 1998 Feb;274(2 Pt 2):R263-279.
 19. Westheim AS, Bostrom P, Christensen CC, Parikka H, Rykke EO, Toivonen L. Hemodynamic and neuroendocrine effects for candoxatril and frusemide in mild stable chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999 Nov 15;34(6):1794-1801.
 20. Galve E, Mallol A, Catalan R, Palet J, Mendez S, Nieto E, et al. Clinical and neurohumoral consequences of diuretic withdrawal in patients with chronic, stabilized heart failure and systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2005 Aug;7(5):892-898.
 21. Gupta S, Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *European heart journal*. 2005 Apr;26(7):644-9.
 22. Adamopoulos C, Pitt B, Sui X, Love TE, Zannad F, Ahmed A. Low serum magnesium and cardiovascular mortality in chronic heart failure: a propensity-matched study. *International journal of cardiology*. 2009 Aug 21;136(3):270-277.
 23. Constant J. Pearls and pitfalls in the use and abuse of diuretics for chronic congestive heart failure. *Cardiology*. 1999;92(3):156-161.
 24. Gottlieb SS, Abraham W, Butler J, Forman DE, Loh E, Massie BM, et al. The prognostic importance of different definitions of worsening renal function in congestive heart failure. *Journal of cardiac failure*. 2002 Jun;8(3):136-141.
 25. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Swennen Q, Tang WHW, et al. The kidney in congestive heart failure: 'are natriuresis, sodium, and diuretics really the good, the bad and the ugly?' *Eur J Heart Fail*. 2014;16(2):133-142.
 26. Massie BM, O'Connor CM, Metra M, Ponikowski P, Teerlink JR, Cotter G, et al. Rolofylline, an Adenosine A1-Receptor Antagonist, in Acute Heart Failure. *New England Journal of Medicine*. 2010;363(15):1419-1428.
 27. Yilmaz MB, Gayat E, Salem R, Lassus J, Nikolaou M, Laribi S, et al. Impact of diuretic dosing on mortality in acute heart failure using a propensity-matched analysis. *Eur J Heart Fail*. 2011 November 1, 2011;13(11):1244-1252.
 28. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010 Jul 20;122(3):265-272.
 29. Felker GM, Lee KL, Bull DA, Redfield MM, Stevenson LW, Goldsmith SR, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *The New England journal of medicine*. 2011 Mar 3;364(9):797-805.
 30. Cooper HA, Dries DL, Davis CE, Shen YL, Domanski MJ. Diuretics and risk of arrhythmic death in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation*. 1999 Sep 21;100(12):1311-1315.
 31. Domanski M, Tian X, Haigney M, Pitt B. Diuretic use, progressive heart failure, and death in patients in the DIG study. *Journal of cardiac failure*. 2006 Jun;12(5):327-332.
 32. Ahmed A, Husain A, Love TE, Gambassi G, Dell'Italia LJ, Francis GS, et al. Heart failure, chronic diuretic use, and increase in mortality and hospitalization: an observational study using propensity score methods. *Eur heart j*. 2006 Jun;27(12):1431-1439.
 33. Eshaghian S, Horwich TB, Fonarow GC. Relation of loop diuretic dose to mortality in advanced heart failure. *The American journal of cardiology*. 2006 Jun 15;97(12):1759-1764.
 34. Lesný P, Luknár M, Varga I, Solík P, Šoošová I, Wimmerová S, Gonçalvesová E. Characteristics and long-term survival in 1000 patients with advanced heart failure. A single center experience. *Eur J Heart Fail* 2013;Suppl 12: S105.
 35. Rajaa F Faris MF, Henry Purcell, Philip A Poole-Wilson, Andrew JS Coats. Diuretics for heart failure. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2012, Issue 2 Art No:
 36. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011 Jul 19;58(4):375-382.
 37. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, Furberg C, Dunn K, Franklin S, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Anti-hypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circulation*. 2006 May 9;113(18):2201-2210.
 38. Sciarretta S, Tocci G, Baldini R, Volpe M. Antihypertensive treatment and development of heart failure in hypertension: a Bayesian network meta-analysis of studies in patients with hypertension and high cardiovascular risk. *Arch Intern Med*. 2011;171(5):384-394.
 39. Zinman B, Lachin JM, Fitchett D, Bluhmki E, Hantel S, et al. Empagliflozin, cardiovascular outcomes, and mortality in type 2 Diabetes. *New Engl J Med*. 2015;373(22):2117-2128.
 40. Murray MD, Haag KM, Black PK, Hall SD, Brater DC. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy*. 1997 Jan-Feb;17(1):98-106.
 41. Brater DC. Diuretic therapy. *The New England journal of medicine*. 1998 Aug 6;339(6):387-395.
 42. Finley JJ, Konstam MA, Udelson JE. Arginine vasopressin antagonists for the treatment of heart failure and hyponatremia. *Circulation*. 2008 Jul 22;118(4):410-421.
 43. Feldman AM, Hamad E, Tsai EJ, Zhu W, Tilley DG, Alvarez R, et al. Vasopressin antagonists for patients with acute heart failure: Interpreting new clinical and translational data. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2013 Dec 17.
 44. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation*. 2013 October 15, 2013;128(16):e240-e327.