

Бабичев А.Н.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г.Москва

Макеев М.Д.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Фесенко А.В.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г.Москва

Фролова В.С.,

студент

2 курс, Лечебный факультет

ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ

Россия, г.Москва

РЕЗИСТЕНТНОСТЬ К ДИУРЕТИКАМ ПРИ СЕРДЕЧНОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ

Аннотация: Задержка жидкости часто встречается у пациентов с сердечной недостаточностью (СН), и диуретики являются основным средством лечения и стабилизации состояния. Диуретическая резистентность (ДР) определяется как неспособность достичь терапевтически желаемого уменьшения застойных явлений, несмотря на

применение соответствующей дозы диуретика. В обзоре описаны механизмы, лежащие в основе ДР у пациентов с СН, и представлены доступные в настоящее время стратегии для смягчения этого состояния.

Ключевые слова: *диуретическая резистентность, сердечная недостаточность, петлевые диуретики, феномен торможения, НПВС*

Abstract: *Fluid retention is common in patients with heart failure (HF), and diuretics are the mainstay of treatment and stabilization of the condition. Diuretic resistance (DR) is defined as the inability to achieve the therapeutically desired reduction in congestion despite the use of an appropriate diuretic dose. This review describes the mechanisms underlying DR in patients with CH and presents currently available strategies to mitigate this condition.*

Key words: *diuretic resistance, heart failure, loop diuretics, braking phenomenon, NSAIDs*

Введение

Сердечная недостаточность (СН) является причиной около миллиона госпитализаций в Соединенных Штатах ежегодно, и это число постоянно растет [1]. Задержка жидкости часто встречается у пациентов с СН, и диуретики являются основным средством лечения и стабилизации состояния [2]. Измерение количества потребляемого натрия и воды, частый контроль веса и отказ от приема лекарств, таких как нестероидные противовоспалительные препараты (НПВП), имеют решающее значение для предотвращения задержки соли и воды в организме [3]. У пациентов с СН распространенность резистентности к диуретикам (ДР) оценивается в 20-30% случаев [4]. В этом обзоре описаны ключевые механизмы развития ДР у пациентов с СН и представлены многочисленные научно обоснованные подходы к смягчению этого состояния. Конкретной целью было изучить следующие вопросы: (1) Как развивается сердечная недостаточность у пациентов? (2) Могут ли препараты, принимаемые при СН, влиять на лечение

диуретиками? (3) Какие альтернативные методы доступны пациентам с СН, проходящим лечение от сердечной недостаточности?

Чтобы рассмотреть предыдущие вопросы в контексте, сначала полезно изучить основные физиологические компоненты действия петлевых диуретиков, поскольку это наиболее часто используемые диуретики при лечении СН [3]. Петлевые диуретики обратимо ингибируют симпортеры в толстой восходящей ветви петли Генле, где реабсорбируется треть отфильтрованного натрия. Петлевые диуретики часто предпочтительнее других диуретиков для лечения СН, поскольку большая часть реабсорбции натрия происходит в толстой восходящей ветви. Таким образом, петлевые диуретики могут оказывать большее влияние на регуляцию объема крови. Другие диуретики, такие как тиазиды и калийсберегающие диуретики, воздействуют на дистальный отдел восходящей ветви и собирательные протоки, соответственно, где происходит меньшая реабсорбция натрия [3].

Физиология петлевых диуретиков

Петлевые диуретики непосредственно влияют на транспорт ионов, связываясь с транслокационным карманом на внеклеточной поверхности котранспортеров натрия, калия и хлорида (NKCC) [5]. Эти диуретики воздействуют на апикальную поверхность толстых клеток восходящей ветви вдоль петли Генле (NKCC2, ген SLC12A1), тем самым подавляя натрий-калий-хлоридный симпортер. Петлевые диуретики, такие как фуросемид, буметанид и торасемид, также ингибируют этот же симпортер на апикальной мембране клеток плотного пятна, где они подавляют канальцево-гломерулярной обратной связи, а также стимулируют секрецию ренина [6]. Мочегонный эффект может помочь уменьшить застойные явления у пациентов с СН. Напротив, из-за индуцированной петлевыми диуретиками активации ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) также может наблюдаться повышенная активность ренина в плазме крови, что приводит к повышению

уровня ангиотензина II. Это может еще больше подавлять тубулогломерулярную обратную связь, снижая тем самым скорость клубочковой фильтрации (СКФ) [6]. Петлевые диуретики оказывают сложное влияние на почечную и системную гемодинамику, которое зависит от дозы и пути введения, а также длительность применения. Как уже упоминалось, петлевые диуретики активируют РААС, что само по себе приводит к повышению системного артериального давления и реабсорбции натрия и воды. Петлевые диуретики также повышают уровень вазодилатирующих простагландинов, которые вызывают повышение давления в проксимальных канальцах [7]. Последствия этих иногда противоположных эффектов заключаются в том, что высокие дозы внутривенных петлевых диуретиков могут снижать или повышать артериальное давление, а также уменьшать почечный кровоток [8]. Более высокие дозы диуретика могут либо преодолеть резистентность и вызвать диуретический эффект, либо продолжать его оказывать. Сложно предсказать, какой эффект будет преобладать у конкретного пациента.

Причины и механизм диуретической резистентности при сердечной недостаточности

Снижение функции почек и замедленная пиковая концентрация петлевых диуретиков могут быть определены как причины резистентности. Например, четверть случаев почечной недостаточности приходится на сердечную недостаточность [9]. Таким образом, часто встречаются пациентов с сердечной недостаточностью и нарушенной функцией почек. Задержка пиковых концентраций может быть обусловлена увеличением числа конкурентных анионов, связывающихся с рецепторами транспортеров органических анионов (ОАТ), которые ингибируют диуретик от связывания с местом его действия. Это препятствует эффективности диуретика, продлевая пик его концентрации [6].

Другая причина резистентности - структурные изменения в клетках, также известные как "феномен торможения". Исходя из предыдущей литературы, исследования на крысах продемонстрировали как гипертрофию, так и гиперплазию эпителиальных клеток дистального извитого канальца после хронического применения петлевых диуретиков [10]. Кроме того, длительное воздействие петлевых диуретиков приводит к ремоделированию нефрона с гипертрофией клеток дистальных канальцев, что, в свою очередь, может изменять диуретический ответ из-за компенсаторного увеличения реабсорбции натрия [11]. Это приводит к феномену торможения, при котором хроническое лечение петлевыми диуретиками приводит к уменьшению диуреза. Таким образом, хроническое применение диуретиков повышает резистентность к ним.

Влияние других препаратов, применяемых при сердечной недостаточности на резистентность к диуретикам

Еще одной причиной резистентности к диуретикам является применение НПВС [12]. НПВС могут снижать почечный кровоток и тем самым уменьшать СКФ из-за вазоконстрикции почечных афферентных и эфферентных артериол. Снижение СКФ уменьшает канальцевую секрецию петлевых диуретиков, что приводит к неэффективности диуретиков. В основе механизма снижения СКФ при приеме НПВС опосредованы нарушением синтеза простагландина E₂ (PGE₂) [13]. НПВС блокируют ферменты циклооксигеназы (ЦОГ-1 и ЦОГ-2), которые ответственны за синтез PGE₂. Аспирин в низких дозах также может нарушать выработку PGE₂ тромбоцитами, снижая вазодилатацию и уменьшая диуретический эффект за счет необратимого ингибирования ЦОГ-1 и ЦОГ-2 [14]. Кроме того, существуют признаки того, что даже низкие дозы аспирина могут нейтрализовать диуретический эффект ингибиторов ангиотензин-превращающего фермента (АПФ), препятствуя выработке PGE₂ и способствуя повышению почечного сосудистого сопротивления [15]. Существует мнение,

что у пациентов с сердечной недостаточностью, страдающих почечной недостаточностью, аспирин и другие антитромботические средства следует назначать с осторожностью, чтобы смягчить возможное нарушение синтеза PGE₂.

Фармакокинетика и пероральная биодоступность и резистентность к диуретикам

Различные фармакологические агенты имеют значительные различия в пероральной биодоступности. В семействе петлевых диуретиков пероральная биодоступность торасемида и буметанида обычно превышает 80%, в то время как у фуросемида она значительно ниже - около 50 % [17]. Имеются данные о том, что Прием петлевых диуретиков с пищей снижает их максимальную концентрацию в плазме почти на 50 %, тем не менее, увеличивая время их присутствия в крови [17]. Поскольку концентрация петлевых диуретиков в плазме крови концентрация петлевых диуретиков в плазме крови должна превышать определенный порог, чтобы стимулировать натрийурез, прием пищи с лекарственными препаратами усугубляет возможность развития резистентности. Кроме того, у пациентов с сердечной недостаточностью с выраженной перегрузкой объемом всасывание петлевых диуретиков может быть нарушено в результате плохой перфузии кишечника и различных заболеваний кишечника [18].

В связи со значительной объемной перегрузкой у госпитализированных пациентов с сердечной недостаточностью предпочтение отдается внутривенному введению петлевых диуретиков по сравнению с пероральным приемом из-за биодоступности при приеме внутрь и реабсорбции в желудочно-кишечном тракте [19]. Существенной разницы между болюсным и непрерывным введением относительно эффективного диуреза нет, однако исход связан с более эффективной нейрогуморальной активацией. Преимущество непрерывного приема петлевых диуретиков заключается в том,

что нет признаков задержки натрия после приема диуретиков, но ее можно контролировать путем болюсного приема петлевых диуретиков с интервалом в шесть-восемь часов, если у пациента сохраняются симптомы задержки натрия [20].

Сопутствующие заболевания как фактор, способствующий развитию резистентности к диуретикам.

Резистентность к диуретикам чаще встречается у пациентов с более интенсивным их потреблением, например у пациентов с сердечной недостаточностью. Однако другие сопутствующие заболевания также могут сыграть роль в развитии устойчивости к этим препаратам. Хроническая болезнь почек (ХБП) и сердечная недостаточность имеют множество общих физиологических путей наряду с многочисленными факторами риска [21]. Кроме того, у пациентов с дисфункцией правого желудочка и застойными состояниями, вызванными легочными заболеваниями, также может развиваться резистентность к диуретикам из-за проблем с почечной перфузией и оксигенацией [22]. Другие заболевания, такие как сахарный диабет (СД), способствуют гипоперфузии и повреждению органов, примером которых может служить диабетическая нефропатия [23]. У пациентов с диабетической нефропатией может развиваться нефротический синдром [24]. Нефротический синдром характеризуется резистентностью к диуретикам, и он также присутствует у пациентов с сердечной недостаточностью, у которых развилась резистентность [25]. Таким образом, как у пациентов с сердечной недостаточностью, так и у пациентов с сахарным диабетом эти состояния могут одновременно приводить к нефротическому синдрому и резистентности к диуретикам [26]. В исследовании, посвященном изучению устойчивости к диуретикам и ее взаимосвязи с другими сопутствующими заболеваниями, такими как гиперхолестеринемия, сахарный диабет, заболевания клапанов, хроническая болезнь почек и рак, пациенты, страдающие любым из этих

заболеваний наряду с устойчивостью к диуретикам, имели более плохой прогноз, чем пациенты без резистентности [27].

Прогнозирование диуретической резистентности у пациентов с сердечной недостаточностью.

Прогнозирование резистентности к диуретикам до того, как она приобретет клиническую значимость, может помочь предотвратить ухудшение прогноза для пациентов с сердечной недостаточностью [28]. Для мониторинга натрийуретического ответа у пациентов с сердечной недостаточностью можно использовать Натрийуретическое уравнение для прогнозирования реакции на петлевые диуретики у пациентов с сердечной недостаточностью (NRPE) [29]. Оно используется для измерения выведения натрия с мочой (NA_{out}) в ммоль на основании данных, полученных из образца мочи, взятого через два часа после приема петлевого диуретика [30]. Поскольку креатинин ограниченно реабсорбируется и выделяется в канальцах, соотношение креатинина сыворотки и креатинина мочи (CrS/CrU) показывает уровень концентрации натрия в канальцах. Таким образом, скорость образования мочи (мл/ мин) может быть определена на основе соотношения креатинина в сыворотке крови к моче и расчетного показателя СКФ (eGFR) [30]. Умножение этого результата на концентрацию натрия в моче (NaU) позволяет перевести мгновенную скорость образования мочи в экскрецию натрия (ммоль/мин). Уравнение выглядит так: $NA_{out} = eGFR \times (BSA/1,73) \times (CrS/CrU) \times 60 \text{ мин} \times 2,5 \text{ часа} \times (NaU/1000 \text{ мл})$, где BSA - площадь поверхности тела. Различные константы в этом уравнении могут трактоваться следующим образом. Большая часть натрийуреза происходит быстро после болюсного внутривенного введения петлевого диуретика, завершаясь через шесть часов. Мгновенная скорость выведения натрия преобразуется в кумулятивный выход путем умножения на 2,5 часа [31]. Время 2,5 часа в уравнении было выбрано для преобразования пикового мгновенного натрийуреза в кумулятивный натрийурез, поскольку

большая часть натрийуреза происходит вскоре после внутривенного введения диуретика. Константа $1,73 \text{ м}^2$ нормализует BSA (площадь поверхности тела) до предполагаемого нормального значения. Если выявляются пациенты, которые неадекватно реагируют на препараты всего через час или два после введения петлевого диуретика, повторное введение может произойти гораздо быстрее, что дает преимущества в отношении результатов, варьирующихся от более быстрого облегчения симптомов до, возможно, сокращения продолжительности пребывания в больнице или улучшения общего эффекта от противоотечных средств [30]. Прогноз диуретической резистентности при сердечной недостаточности.

У пациентов с сердечной недостаточностью оценка риска смертности и тяжести заболевания важна для клинического ведения и проведения специальных вмешательств [4]. Доказано, что резистентность к диуретикам у пациентов с сердечной недостаточностью способствует ухудшению их состояния во время пребывания в стационаре, увеличению продолжительности лечения, вероятному повышению смертности, а также потреблению большего количества ресурсов по сравнению с теми, кто адекватно реагирует на первоначальный прием диуретиков [32]. Поскольку резистентность к диуретикам может быть преодолена путем увеличения дозы или комбинированной терапии, оценка тяжести застойной сердечной недостаточности (ХСН) может быть недостаточной без учета интенсивности терапии [33]. В ретроспективном исследовании 1153 пациентов оценивалась взаимосвязь лечения ХСН и других исходных переменных с характером смерти и летальностью. Было установлено, что повышенные дозы петлевых диуретиков, включая фуросемид >80 мг или буметанид >2 мг в сутки, являются независимыми симптомами-предсказателями общей смертности и/или причинно-специфической смертности у пациентов с прогрессирующей ХСН [4]. Полученные результаты позволяют предположить, что диуретикорезистентность, клинически определяемая как потребность в

высоких дозах, должна учитываться при определении прогноза у пациентов с хронической ХСН.

Преодоление резистентности к диуретикам с помощью альтернативных методов

Увеличение дозировки

Один из подходов к решению проблемы устойчивости к диуретикам заключается в увеличении дозы, позволяющей необходимому количеству диуретика достичь мочи у пациентов с сердечной недостаточностью [34]. В одном из исследований была показана эффективность и действенность высоких доз фуросемида (250-4000 мг/сут, перорально или внутривенно) у 35 пациентов с тяжелой ХСН и сниженной функцией почек. Значимых побочных эффектов не отмечено, но у всех пациентов наблюдалось снижение массы тела и облегчение симптомов [35]. Однако эффективность фуросемида у пациентов с нарушением функции почек снижается из-за уменьшения почечного кровотока, что может привести к снижению концентрации препарата в почечных канальцах [34]. Таким образом, в большинстве случаев увеличение дозы препарата позволяет преодолеть резистентность у пациентов с сердечной недостаточностью, в то время как у пациентов с почечной недостаточностью оно не устраняет её.

Использование тиазидоподобных препаратов в комбинации с петлевыми диуретиками

Тиазидоподобные диуретики используются вместе с петлевыми диуретиками в качестве комбинированной терапии для пациентов с диагнозом диуретиковая резистентность при сердечной недостаточности. Все комбинации любого тиазидоподобного диуретика с петлевым диуретиком одинаково эффективно снижают задержку жидкости в организме у пациентов с диагнозом диуретиковая резистентность при сердечной недостаточности [36]. Недавнее небольшое когортное исследование сравнило пероральный метолазон и хлоротиазид внутривенно, два наиболее распространенных

тиазидоподобных диуретика, в качестве дополнения к терапии петлевыми диуретиками у пациентов с диагнозом диуретиковая резистентность. Каждый из них способствовал улучшению состояния пациента, и не было выявлено статистических различий между их эффективностью и безопасностью [37].

Способ введения препарата

Одним из способов снижения вероятности развития устойчивости к диуретикам у пациентов с сердечной недостаточностью является изменение способа введения препарата с перорального на внутривенный с помощью болюсной инфузии [37]. Вскоре после введения болюса внутривенно пациенты с застойными симптомами отмечали улучшение состояния благодаря снижению давления в легочной артерии и увеличению венозной емкости. Предполагается, что это связано с эффектом повышенного высвобождения простагландинов [38]. Этот метод лечения был признан успешной формой терапии у пациентов с сердечной недостаточностью, которые не поддаются пероральной диуретической терапии высокими дозами [34]. Доставка лекарств таким путем минует желудочно-кишечный тракт и преодолевает проблемы связанные с задержкой всасывания [34]. Побочным эффектом такой формы введения в высоких дозах является возможность развития ототоксичности, особенно у пациентов, одновременно получающих другие ототоксичные препараты, таких как аминогликозиды (например, гентамицин) [39]. Сообщается, что ототоксический эффект может быть ослаблен путем медленного введения фуросемида вместо болюса при дозах более 80 мг во избежание внезапного повышения пиковой концентрации в сыворотке крови [40].

Потенциальное использование мочевины для преодоления резистентности к антидиуретикам

Хотя применение мочевины при сердечной недостаточности в клинической практике очень ограничено, пероральный прием мочевины был предложен в качестве дополнительного лечения для коррекции гипонатриемии [41]. Сердечная недостаточность провоцирует повышение уровня антидиуретического гормона, который увеличивает реабсорбцию воды и уменьшает задержку натрия, вызывая гипонатриемию. Мочевина реже вызывает острую внутрисосудистую перегрузку объемом. Она чаще всего используется для лечения гипонатриемии при эводемической форме сердечной недостаточности, когда нет повышенного уровня объема крови, вместо гиперводемической формы, характерной для тяжелых случаев сердечной недостаточности. Первые попытки лечения мочевиной в 1925 году при сердечной недостаточности продемонстрировали увеличение выделения мочи [42]. Однако пациенты с такими заболеваниями, как токсическое поражение печени, не могут использовать этот метод в качестве терапевтического средства при прогрессирующей сердечной недостаточности.

Вывод

Резистентность к диуретикам является постоянной и давней проблемой у пациентов с сердечной недостаточностью, обусловленной прогрессирующим и интерактивных эффектов снижения сердечного выброса, уменьшения скорости клубочковой фильтрации, снижения фильтрации натрия и увеличения канальцевой реабсорбции натрия. Понимание патофизиологии и механизмов, способствующих резистентности, связанной с приемом диуретиков, может помочь в управлении этим состоянием и его последствиями для пациентов с сердечной недостаточностью.

На основании результатов данного исследования можно сделать следующие выводы: (1) хроническое или чрезмерное использование диуретиков является

основной причиной резистентности к ним, которая провоцируется феноменом торможения, (2) использование НПВС ухудшает состояние диуретиковой резистентности за счет ингибирования синтеза простагландинов и уменьшения почечного кровотока, (3) биодоступность перорально принимаемых диуретиков может быть снижена из-за задержки всасывания в кишечнике(4) альтернативные методы могут быть использованы для смягчения диуретиковой резистентности путем увеличения дозы диуретика или изменения пути введения. После успешного лечения резистентности к диуретикам лечение сердечной недостаточности может быть оптимизировано путем внедрения индивидуального подхода к пациенту для улучшения качества жизни и повышения эффективности диуретиков.

Использованные источники:

1. Rahman R, Paz P, Elmassry M, Mantilla B, Dobbe L, Shurmur S, Nugent K: Diuretic resistance in heart failure. *Cardiol Rev.* 2021, 29:73-81. 10.1097/CRD.0000000000000310
2. Nigam SK, Bush KT, Martovetsky G, et al.: The organic anion transporter (OAT) family: a systems biology perspective. *Physiol Rev.* 2015, 95:83-123. 10.1152/physrev.00025.2013
3. Casu G, Merella P: Diuretic therapy in heart failure - current approaches . *Eur Cardiol.* 2015, 10:42-7. 10.15420/ecr.2015.10.01.42
4. Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, et al.: Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J.* 2002, 144:31-8. 10.1067/mhj.2002.123144
5. Somasekharan S, Tanis J, Forbush B: Loop diuretic and ion-binding residues revealed by scanning mutagenesis of transmembrane helix 3 (TM3) of Na-K-Cl cotransporter (NKCC1). *J Biol Chem.* 2012, 287:17308-17. 10.1074/jbc.M112.356014

6. Palmer LG, Schnermann J: Integrated control of Na transport along the nephron . Clin J Am Soc Nephrol. 2015, 10:676-87. 10.2215/CJN.12391213
7. Oppermann M, Hansen PB, Castrop H, Schnermann J: Vasodilatation of afferent arterioles and paradoxical increase of renal vascular resistance by furosemide in mice. Am J Physiol Renal Physiol. 2007, 293:F279-87. 10.1152/ajprenal.00073.2007
8. Francis GS, Siegel RM, Goldsmith SR, Olivari MT, Levine TB, Cohn JN: Acute vasoconstrictor response to intravenous furosemide in patients with chronic congestive heart failure. Activation of the neurohumoral axis. Ann Intern Med. 1985, 103:1-6. 10.7326/0003-4819-103-1-1
9. Silverberg D, Wexler D, Blum M, Schwartz D, Iaina A: The association between congestive heart failure and chronic renal disease. Curr Opin Nephrol Hypertens. 2004, 13:163-70. 10.1097/00041552-200403000-00004
10. Kaissling B, Stanton BA: Adaptation of distal tubule and collecting duct to increased sodium delivery. I. Ultrastructure. Am J Physiol. 1988, 255:F1256-68. 10.1152/ajprenal.1988.255.6.F1256
11. Rangaswami J, Bhalla V, Blair JE, et al.: Cardiorenal syndrome: classification, pathophysiology, diagnosis, and treatment strategies: a scientific statement from the American Heart Association. Circulation. 2019, 139:e840-78. 10.1161/CIR.0000000000000664
12. Brater DC: Resistance to loop diuretics. Why it happens and what to do about it . Drugs. 1985, 30:427-43. 10.2165/00003495-198530050-00003
13. Ravnan SL, Ravnan MC, Deedwania PC: Diuretic resistance and strategies to overcome resistance in patients with congestive heart failure. Congest Heart Fail. 2002, 8:80-5. 10.1111/j.1527-5299.2002.0758.x
14. Wilson TW, McCauley FA, Wells HD: Effects of low-dose aspirin on responses to furosemide . J Clin Pharmacol. 1986, 26:100-5. 10.1002/j.1552-4604.1986.tb02915.x

15. Cleland JG, John J, Houghton T: Does aspirin attenuate the effect of angiotensin-converting enzyme inhibitors in hypertension or heart failure?. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2001, 10:625-31. 10.1097/00041552-200109000-00012
16. Ellison DH: Diuretic therapy and resistance in congestive heart failure . *Cardiology*. 2001, 96:132-43. 10.1159/000047397
17. McCrindle JL, Li Kam Wa TC, Barron W, Prescott LF: Effect of food on the absorption of frusemide and bumetanide in man. *Br J Clin Pharmacol*. 1996, 42:743-6. 10.1046/j.1365-2125.1996.00494.x
18. Verbrugge FH, Dupont M, Steels P, Grieten L, Malbrain M, Tang WH, Mullens W: Abdominal contributions to cardiorenal dysfunction in congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2013, 62:485-95. 10.1016/j.jacc.2013.04.070
19. Mentz RJ, Stevens SR, DeVore AD, et al.: Decongestion strategies and renin-angiotensin-aldosterone system activation in acute heart failure. *JACC Heart Fail*. 2015, 3:97-107. 10.1016/j.jchf.2014.09.003
20. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al.: Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure . *N Engl J Med*. 2011, 364:797-805. 10.1056/NEJMoa1005419
21. Kazory A, Ross EA: Contemporary trends in the pharmacological and extracorporeal management of heart failure: a nephrologic perspective. *Circulation*. 2008, 117:975-83. 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.742270
22. Husain-Syed F, Slutsky AS, Ronco C: Lung-kidney cross-talk in the critically ill patient . *Am J Respir Crit Care Med*. 2016, 194:402-14. 10.1164/rccm.201602-0420CP
23. Oikonomou E, Mourouzis K, Fountoulakis P, et al.: Interrelationship between diabetes mellitus and heart failure: the role of peroxisome proliferator-activated receptors in left ventricle performance. *Heart Fail Rev*. 2018, 23:389-408. 10.1007/s10741-018-9682-3
24. Imai T, Akimoto T, Ito C, Masuda T, Nagata D: Management of diabetes associated with nephrotic syndrome: therapeutic potential of dapagliflozin for

- protracted volume retention. *Drug Target Insights*. 2015, 9:29-31. 10.4137/DTI.S31710
25. Hoorn EJ, Ellison DH: Diuretic resistance. *Am J Kidney Dis*. 2017, 69:136-42. 10.1053/j.ajkd.2016.08.027
26. Cunha FM, Pereira J, Marques P, Ribeiro A, Bettencourt P, Lourenço P: Diabetic patients need higher furosemide doses: a report on acute and chronic heart failure patients. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2020, 21:21-6. 10.2459/JCM.0000000000000896
27. Trullàs JC, Casado J, Morales-Rull JL, et al.: Prevalence and outcome of diuretic resistance in heart failure. *Intern Emerg Med*. 2019, 14:529-37. 10.1007/s11739-018-02019-7
28. Doering A, Jenkins CA, Storrow AB, et al.: Markers of diuretic resistance in emergency department patients with acute heart failure. *Int J Emerg Med*. 2017, 10:17. 10.1186/s12245-017-0143-x
29. Rao VS, Ivey-Miranda JB, Cox ZL, et al.: Natriuretic equation to predict loop diuretic response in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2021, 77:695-708. 10.1016/j.jacc.2020.12.022
30. Testani JM, Hanberg JS, Cheng S, et al.: Rapid and highly accurate prediction of poor loop diuretic natriuretic response in patients with heart failure. *Circ Heart Fail*. 2016, 9:e002370. 10.1161/CIRCHEARTFAILURE.115.002370
31. Rudy DW, Voelker JR, Greene PK, Esparza FA, Brater DC: Loop diuretics for chronic renal insufficiency: a continuous infusion is more efficacious than bolus therapy. *Ann Intern Med*. 1991, 115:360-6. 10.7326/0003-4819-115-5-360
32. Packer M, O'Connor C, McMurray JJ, et al.: Effect of ularitide on cardiovascular mortality in acute heart failure. *N Engl J Med*. 2017, 376:1956-64. 10.1056/NEJMoa1601895
33. Stevenson LW, Massie BM, Francis GS: Optimizing therapy for complex or refractory heart failure: a management algorithm. *Am Heart J*. 1998, 135:293-309. 10.1016/s0002-8703(98)70257-1

34. De Bruyne LK: Mechanisms and management of diuretic resistance in congestive heart failure . Postgrad Med J. 2003, 79:268-71. 10.1136/pmj.79.931.268
35. Gerlag PG, van Meijel JJ: High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure . Arch Intern Med. 1988, 148:286-91. 10.1001/archinte.1988.00380020030006
36. Shah N, Madanieh R, Alkan M, Dogar MU, Kosmas CE, Vittorio TJ: A perspective on diuretic resistance in chronic congestive heart failure. Ther Adv Cardiovasc Dis. 2017, 11:271-8. 10.1177/1753944717718717
37. Cobo-Marcos M, Zegri-Reiriz I, Remior-Perez P, et al.: Usefulness of natriuresis to predict in-hospital diuretic resistance. Am J Cardiovasc Dis. 2020, 10:350-5.
38. Raftery EB: Haemodynamic effects of diuretics in heart failure . Br Heart J. 1994, 72:S44-7. 10.1136/hrt.72.2_suppl.s44
39. Rybak LP: Ototoxicity of loop diuretics . Otolaryngol Clin North Am. 1993, 26:829-44.
40. Oh SW, Han SY: Loop diuretics in clinical practice . Electrolyte Blood Press. 2015, 13:17-21. 10.5049/EBP.2015.13.1.17
41. Coussement J, Danguy C, Zouaoui-Boudjeltia K, Defrance P, Bankir L, Biston P, Piagnerelli M: Treatment of the syndrome of inappropriate secretion of antidiuretic hormone with urea in critically ill patients. Am J Nephrol. 2012, 35:265-70. 10.1159/000336716
42. Masella C, Viggiano D, Molino I, Zacchia M, Capolongo G, Anastasio P, Simeoni M: Diuretic resistance in cardio-nephrology: role of pharmacokinetics, hypochloremia, and kidney remodeling. Kidney Blood Press Res. 2019, 44:915-27. 10.1159/000502648