

Agata Galas, Paweł Krześciński, Grzegorz Gielerek

Diuretyki – zasady stosowania w niewydolności serca

Diuretics in heart failure – rationale for use in heart failure

Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, Wojskowy Instytut Medyczny, Warszawa, Polska

Adres do korespondencji: Lek. Agata Galas, Klinika Kardiologii i Chorób Wewnętrznych, ul. Szaserów 128, 04-141 Warszawa, e-mail: agalas@wim.mil.pl

Department of Cardiology and Internal Medicine, Military Institute of Medicine, Warsaw, Poland

Correspondence: Agata Galas, MD, Department of Cardiology and Internal Medicine, Szaserów 128, 04-141 Warsaw, Poland, e-mail: agalas@wim.mil.pl

Streszczenie

Niewydolność serca jest epidemią starzejących się społeczeństw XXI wieku. Mimo dostępu do nowoczesnych metod leczenia wiele chorób układu sercowo-naczyniowego w swoim końcowym etapie prowadzi do jej rozwoju. Zwiększona przeżywalność po ostrych zespołach wieńcowych powoduje, że grupa chorych z niewydolnością serca się powiększa. Pomimo stosowania optymalnej farmakoterapii oraz urządzeń wspomagających leczenie (np. w przypadku resynchronizacji) w przebiegu niewydolności serca dochodzi do licznych zaostrzeń, często wymagających hospitalizacji. Najczęstszą przyczyną zaostrzenia objawów jest przewodnienie, które może wynikać z postępu choroby, chorób współistniejących oraz niestosowania się pacjentów do zaleceń, np. dotyczących odstawienia lub zmniejszenia dawek leków. Co istotne, każda hospitalizacja w tej grupie chorych pogarsza rokowanie, dlatego tak ważne jest optymalne leczenie farmakologiczne zarówno poprawiające przeżywalność, jak i objawowe. Główną grupą leków objawowych stosowanych w niewydolności serca są diuretyki, których rola polega na zmniejszeniu objawów zastoju, poprawie jakości życia i zmniejszeniu ryzyka ponownych hospitalizacji. Nie wpływają one natomiast na rokowanie. Ich użycie nie jest jednak pozbawione ograniczeń, a uzyskanie pożądanego efektu odwodnienia może się wiązać z działaniami ubocznymi, np. pogorszeniem wydolności nerek. Dlatego też istotne jest stosowanie najmniejszych ich dawek wystarczających do utrzymania euwolemii. Celem niniejszej pracy jest podsumowanie obecnego stanu wiedzy na temat bezpiecznego użycia diuretyków, opartego na zrozumieniu mechanizmów ich działania oraz zasad stosowania w różnych fazach choroby.

Słowa kluczowe: niewydolność serca, niewydolność nerek, kreatynina, diuretyki

Abstract

Heart failure is an epidemic of ageing 21st century societies. Despite wide access to modern treatment strategies, many cardiovascular diseases eventually lead to its development. Especially increased survival after acute coronary syndrome contributes to the growing number of patients with heart failure. Despite the use of optimal pharmacological treatment and therapeutic support devices (i.e. cardiac resynchronisation), heart failure manifests in a number of exacerbations, often requiring hospitalisation. The most common cause of symptom exacerbation is volume overload, which might result from disease progression, comorbidities and patient non-compliance, e.g. regarding drug withdrawal or dose reduction. Moreover, each hospitalisation deteriorates prognosis. It is therefore important to optimise pharmacological treatment to improve both survival and symptoms. The main group of symptom-relieving drugs in heart failure are diuretics, which relieve congestion-related symptoms, improve the quality of life and reduce the risk of further hospitalisations. However, they do not affect prognosis. Moreover, they are not free from limitations, and the desired effect of dehydration can be associated with adverse effects, i.e. impaired renal function. It is therefore important to use the lowest possible doses, sufficient to maintain euvoemia. The aim of this paper is to summarise the current knowledge concerning the safe use of diuretics, based on the understanding of their mechanisms of action and rules of application in various phases of the disease.

Keywords: heart failure, renal failure, creatinine, diuretics

WPROWADZENIE

W związku z rozwojem cywilizacyjnym, postępem medycyny i szeroko rozumianej profilaktyki obserwuje się stopniowe starzenie się społeczeństwa. Według prognoz w 2050 roku populacja osób powyżej 65. roku życia przekroczy 22%⁽¹⁾. Konsekwencją tego zjawiska jest zwiększająca się liczba chorych z niewydolnością serca (NS). Niemal wszystkie choroby układu sercowo-naczyniowego w swoim końcowym etapie prowadzą do rozwoju NS. Coraz szerszy dostęp do inwazyjnego leczenia ostrych zespołów wieńcowych, a tym samym większa przeżywalność chorych po zawale sprzyjają przyrostowi populacji z NS. Niestety, mimo znacznych postępów w leczeniu rokowanie w NS pozostaje złe i wiąże się z występowaniem licznych zaostrzeń objawów choroby, wymagających hospitalizacji. W związku z tym NS stanowi coraz większy problem ekonomiczny i społeczny. Obecnie jest ona jedyną chorobą układu sercowo-naczyniowego o wciąż wzrastającej częstości występowania i równocześnie najczęstszą i najbardziej kosztowną przyczyną hospitalizacji pacjentów powyżej 65. roku życia⁽²⁾.

W leczeniu zaostrzeń stosuje się leki diuretyczne, które zwykle łagodzą objawy kliniczne, ale dość często powodują zmniejszenie wydolności nerek oraz zaburzenia elektrolitowe. Są to czynniki pogarszające rokowanie przy już wyjściowo wysokim ryzyku w tej grupie chorych⁽³⁾. Bezpieczne i uzasadnione stosowanie tych leków jest zatem kluczowe dla uzyskania spodziewanych korzyści przy ograniczeniu do minimum potencjalnych zagrożeń. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie mechanizmów działania diuretyków oraz zasad ich stosowania w różnych fazach NS.

WSKAZANIA DO STOSOWANIA DIURETYKÓW

Diuretyki są lekami pierwszego wyboru w leczeniu objawowym NS⁽⁴⁾. Są zalecane w celu zmniejszenia objawów i poprawy wydolności wysiłkowej u pacjentów z cechami i/lub objawami zastoju (klasa zaleceń I, poziom wiarygodności B), należy natomiast rozważyć ich stosowanie w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu NS u chorych z cechami i/lub objawami zastoju (IIa B)⁽⁴⁾. Przewodnienie jest najczęstszym powodem nasilenia objawów NS wymagających hospitalizacji. Stąd też niemal rutynowe jest stosowanie leków moczopędnych parenteralnie u wszystkich chorych z zaostrzeniem NS. Należy pamiętać, że diuretyki pętlowe zwiększają pojemność łożyska żylnego jeszcze przed wystąpieniem efektu diuretycznego. Ta szybka redystrybucja jest w zaostrzeniu NS zjawiskiem bardzo korzystnym⁽⁵⁾. Mimo że także digoksyna, jak również małe dawki inhibitorów enzymu konwertującego angiotensynę (*angiotensin-converting enzyme*, ACE) zwiększają wydalanie sodu w cewkach nerkowych, to jednak diuretyki są podstawowymi lekami umożliwiającymi przeciwdziałanie przewodnieniu⁽⁶⁾.

INTRODUCTION

The civilizational progress, advances in the field of medicine and broadly understood prophylaxis have caused gradual ageing of the societies. The population of people aged over 65 years is projected to exceed 22% by the year 2050⁽¹⁾. As a result, the number of patients with heart failure (HF) will increase as well. Nearly all cardiovascular diseases eventually lead to HF. Wider access of invasive therapies for acute coronary syndrome and the associated increased survival of patients after myocardial infarction contribute to the growth of HF population. Unfortunately, despite considerable progress in treatment, the prognosis in HF remains poor and is associated with a number of exacerbations, requiring hospitalisation. That is why HF constitutes an increasing economic and social problem. It is currently the only cardiovascular disease with continuously increasing prevalence and, at the same time, the most common and costly cause of hospitalisation of patients over 65 years of age⁽²⁾.

The treatment of exacerbations involves diuretics which do relieve clinical symptoms, but relatively frequently lead to renal function impairment or electrolyte imbalance. These factors deteriorate prognosis in these already high-risk patients⁽³⁾. Safe and justified use of these drugs is then crucial to obtain desirable benefits with minimised potential threats. The aim of this paper is to present the mechanisms of action of diuretics and the principles of their use in different HF phases.

THERAPEUTIC INDICATIONS

Diuretics are first-line drugs in symptomatic treatment of HF⁽⁴⁾. They are recommended as drugs relieving symptoms and improving exercise capacity in patients with signs and/or symptoms of congestion (class of recommendation I, level of evidence B). Moreover, they should be considered as drugs reducing the risk of hospitalisation in HF patients with signs and/or symptoms of congestion (IIa B)⁽⁴⁾. Volume overload is the most common cause of an HF exacerbation requiring hospitalisation. That is why diuretics are almost routinely administered parenterally to all patients with an HF exacerbation. It must be remembered that loop diuretics increase the volume of the vascular bed even before the diuretic effect occurs. This rapid redistribution in HF exacerbation is a very beneficial effect⁽⁵⁾. Despite the fact that digoxin as well as low doses of angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitors do increase sodium excretion in the renal tubules, the basic drugs that counteract volume overload are still diuretics⁽⁶⁾.

MECHANISM OF ACTION

Diuretics increase sodium excretion by blocking chloride reabsorption in the ascending limb of the loop of Henle, which is followed by sodium reabsorption inhibition.

MECHANIZM DZIAŁANIA DIURETYKÓW

Diuretyki zwiększają wydalanie sodu wskutek hamowania resorpcji zwrotnej jonu chlorkowego we wstępującym odcinku pętli Henlego i w następstwie tego procesu także jonu sodowego. W efekcie powodują zwiększenie diurezy, co zmniejsza objętość wewnątrznaczyniową, prowadząc do zmniejszenia obciążenia wstępnego i następczego oraz redukcji objawów wynikających z przewodnienia. Niekorzystną konsekwencją gwałtownego zmniejszenia wolemii mogą być spadek ciśnienia tętniczego i hipoperfuzja narządowa, która może się manifestować między innymi wystąpieniem ostrej przednerkowej niewydolności nerek⁽³⁾. Poprzez utratę jonu sodowego i potasowego diuretyki nasilają często już obecne u chorych z NS zaburzenia elektrolitowe, powodując hiponatremię, hipokaliemię i hipomagnezemię⁽⁷⁾.

Stosowane obecnie leki moczopędne są klasyfikowane pod względem siły działania natriuretycznego oraz mechanizmu działania, który opiera się na blokowaniu transportu jonów sodu i chlorków w różnych odcinkach nefronu. Praktycznie wszystkie diuretyki, poza antagonistami aldosteronu, hamują resorpcję sodu poprzez działanie od strony światła cewek nerkowych. Wymaga to więc ich obecności w płynie cewkowym, co z kolei jest wypadkową efektywności transportu leków moczopędnych do płynu cewkowego. W tym mechanizmie obniżona filtracja kłębuszkowa czy stosowanie innych leków (salicylany, penicyliny, cefalosporyny oraz opioidowe leki przeciwbólowe) wykorzystujących te same transportery co diuretyki powodują obniżenie stężenia leku moczopędnego w płynie cewkowym i tym samym zmniejszenie skuteczności jego działania. Wśród transporterów można wyróżnić transportery dla anionów organicznych, przez które transportowane są furosemid, tiazidy i diuretyki tiazydopodobne, oraz transportery dla kationów organicznych, z których korzystają triamteren i amilorid⁽⁸⁾. Obniżony przepływ krwi przez nerki również powoduje zmniejszenie ilości leku moczopędnego docierającego do nefronu. Istotnym ograniczeniem działania diuretyków, które występują we krwi w postaci związanej z białkami, jest też hipoalbuminemia, często współtowarzysząca NS i dysfunkcji nerek⁽⁸⁾.

PĘTLOWE LEKI MOCZOPĘDNE

Najczęściej stosowanymi lekami moczopędnymi u chorych z NS są diuretyki pętlowe, które charakteryzują się najsilniejszym efektem natriuretycznym oraz szybkim działaniem po podaniu zarówno doustnym, jak i dożylnym. Dzięki temu są podstawowymi lekami używanymi w stanach ostrych, m.in. w obrzęku płuc czy zaostreniu niewydolności serca. Silnie hamują resorpcję jonów chlorkowych, sodowych i potasowych w ramieniu wstępującym pętli Henlego, zmniejszając tym samym wchłanianie zwrotne wody. W zasadzie jako jedyne mogą być stosowane w monoterapii u chorych z istotnie obniżonym przesączaniem kłębuszkowym (*estimated glomerular filtration rate*, eGRF < 30 ml/min/1,73 m²).

As a result, these drugs increase diuresis, thereby reducing intravascular volume, leading to decreased pre- and afterload, and relieving symptoms of volume overload. Adverse effects of abrupt volume reduction include blood pressure fall and organ hypoperfusion, which might be manifested by, for instance, prerenal acute kidney injury⁽³⁾. Through the loss of sodium and potassium, diuretics exacerbate electrolyte disorders, frequently already existing in HF patients, thus causing hyponatraemia, hypokalaemia and hypomagnesaemia⁽⁷⁾.

The currently used diuretics are classified by the potency of their natriuretic action and their mechanism of action based on sodium and chloride transport blockade in various segments of the nephron. Nearly all diuretics, apart from aldosterone antagonists, inhibit sodium resorption by acting from the renal tubules. This requires their presence in the tubular fluid, which in turn results from the efficacy of their transport thereto. In this mechanism, lower glomerular filtration or other drugs utilising the same transporters (salicylates, penicillins, cephalosporins and opioid analgesics) result in a decreased concentration of a diuretic in the tubular fluid, thus reducing its efficacy. The transporters can be divided into organic anion transporters for furosemide, thiazides and thiazide-like diuretics as well as organic cation transporters for triamterene and amiloride⁽⁸⁾. Reduced blood flow through the kidneys also decreases the amount of a diuretic in the nephron. Moreover, the action of diuretics can be significantly limited by hypoalbuminaemia, which often accompanies HF and renal dysfunction, since diuretics bind with proteins in blood⁽⁸⁾.

LOOP DIURETICS

The most common diuretics used in patients with HF are loop diuretics. They are characterised by the most potent natriuretic effect and rapid action after both oral and intravenous administration. This makes them the basic drugs used in acute states, e.g. in lung oedema or heart failure exacerbation. They have a potent inhibitory action on chloride, sodium and potassium resorption in the ascending limb of the loop of Henle, thereby decreasing water reabsorption. They are the only drugs used in monotherapy in patients with considerably decreased estimated glomerular filtration rate (eGRF < 30 mL/min/1.73 m²).

Indirect ATP-ase inhibition is a less known action of loop diuretics. This makes them decrease energy requirement and oxygen consumption in nephrons and can be beneficial in acute renal injury. Recently, attention has been paid to another effect exerted by these drugs, namely increasing glomerular filtration by beneficial effects on renal prostaglandin synthesis⁽⁸⁾.

The major adverse effects of loop diuretics include electrolyte imbalances. Clinically the most significant are sodium and potassium disorders, but the consequences of chloride, phosphate and magnesium loss must also be borne in mind.

Mniej znanym działaniem diuretyków pętlowych jest pośrednie hamowanie ATP-azy, co przyczynia się do zmniejszenia zapotrzebowania energetycznego nefronów i konsumpcji tlenu. Zjawisko to może mieć korzystny wpływ w sytuacji ostrego uszkodzenia nerek. Ostatnio zwraca się również uwagę na zdolność leków z tej grupy do zwiększenia filtracji kłębuszkowej poprzez korzystny wpływ na nerkową syntezę prostaglandyn⁽⁸⁾.

Do głównych działań niepożądanych diuretyków pętlowych należą zaburzenia elektrolitowe. Klinicznie najbardziej istotne są zaburzenia stężenia jonów sodowych i potasowych, ale warto również pamiętać o konsekwencjach nadmiernej utraty jonów wapnia, fosforu oraz magnezu. Kliniczna manifestacja zaburzeń elektrolitowych wywołanych przez diuretyki to najczęściej zaburzenia rytmu serca, motoryki przewodu pokarmowego, osłabienie siły mięśniowej i splątanie. Wart uwagi jest fakt, że torasemid, poprzez blokowanie dodatkowo receptora dla aldosteronu, w mniejszym stopniu powoduje hipokaliemię⁽⁹⁾. Ponadto należy pamiętać o wpływie diuretyków pętlowych na zmniejszenie wydalania kwasu moczowego, prowadzące do hiperurykemii.

Spośród diuretyków pętlowych w praktyce klinicznej stosuje się furosemid i torasemid. Torasemid wyróżnia się 4-krotnie większą siłą działania diuretycznego w porównaniu z furosemidem. Jest on metabolizowany w wątrobie, co powoduje, że w przypadku NS jego okres półtrwania nie jest wydłużony, co minimalizuje ryzyko wystąpienia działań niepożądanych. Dodatkowo torasemid charakteryzuje się wysoką biodostępnością po podaniu doustnym (około 80–100%), podczas gdy biodostępność furosemidu jest zróżnicowana i bardzo zmienna osobniczo (10–100%)⁽¹⁰⁾. Wydaje się jednak, że najważniejszymi czynnikami, które mogą warunkować preferowanie tego leku, jest hamowanie sekrecji aldosteronu oraz zwiększenie wytwarzania prostacykliny, co może zapobiegać włóknieniu mięśnia sercowego oraz sprzyjać rozkurczowi naczyń krwionośnych^(10,11). W związku z tym, że nasilenie działań niepożądanych w przypadku przewlekłego stosowania torasemidu jest mniejsze niż dla furosemidu, sugeruje się, że to właśnie torasemid powinien być lekiem moczopędnym pierwszego wyboru⁽¹²⁾. Na przewagę torasemidu nad furosemidem wskazują wyniki badania TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure), w którym przewlekłe stosowanie torasemidu u chorych z NS powodowało zmniejszenie rocznej śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych oraz poprawę stanu klinicznego ocenianego według klasyfikacji NYHA (New York Heart Association)⁽¹³⁾. Również w pracy Uchidy i wsp.⁽⁹⁾ potwierdzono korzystne efekty działania torasemidu, którego stosowanie spowodowało zmniejszenie liczby hospitalizacji oraz wpłynęło korzystnie na obniżenie śmiertelności. Nie znalazło to jednak odzwierciedlenia w aktualnych wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego⁽⁴⁾, w których nie wskazano preferencyjnie żadnego z diuretyków.

The clinical manifestations of electrolyte disorders caused by diuretics are usually arrhythmias, gastrointestinal motility disorders, muscle weakness and confusion. Another important effect is lower risk of hypokalaemia related to aldosterone receptor blockade by torasemide⁽⁹⁾. Moreover, one must remember about the effects of loop diuretics on lower uric acid excretion, which leads to hyperuricaemia.

The most frequently used loop diuretics are furosemide and torasemide. Torasemide is characterised by a 4-fold more potent diuretic action than furosemide. It is metabolised in the liver, and therefore, its half-life is prolonged in HF patients, which minimises the risk of adverse events. Additionally, torasemide is characterised by high bioavailability after oral administration (approximately 80–100%), while the bioavailability of furosemide varies across individuals (10–100%)⁽¹⁰⁾. It seems, however, that the most important factors that can affect the preference for this drug are aldosterone secretion inhibition and increased prostacyclin production, which can prevent cardiac fibrosis and be conducive to vasodilation^(10,11). As the severity of adverse reactions after long-term torasemide usage is lower than in the case of furosemide, it is suggested that the former drug should be the first-line diuretic⁽¹²⁾. The superiority of torasemide over furosemide is also indicated by the results of the TORIC (TORasemide In Congestive Heart Failure) trial, in which long-term use of torasemide in HF patients resulted in lower annual rates of cardiovascular mortality and improvement in the clinical state according to the NYHA (New York Heart Association) classification⁽¹³⁾. Also, Uchida et al.⁽⁹⁾ confirmed beneficial effects of torasemide, which decreased the number of hospitalisations and had a positive influence on mortality. However, this has not been reflected in the current guidelines of the European Society of Cardiology⁽⁴⁾, which do not indicate a preferred diuretic.

THIAZIDE DIURETICS

Thiazides are another group of diuretics. They block sodium and chloride absorption from the renal tubules to epithelial cells by inhibiting sodium-chloride cotransporter in the distal nephron. This process increases diuresis and natriuresis as well as potassium and magnesium excretion (which results in electrolyte disorders, such as hyponatraemia and hypokalaemia). By contrast with loop diuretics, thiazides decrease calcium excretion.

Thiazides exert more potent hypotensive action than loop diuretics despite weaker natriuretic effect⁽¹⁴⁾. This phenomenon probably results from their influence on nitric oxide (NO) production, and can also be beneficial for HF patients. Nonetheless, these drugs are rarely used in monotherapy in HF and are usually combined with loop diuretics. The expected effect in this case is increased natriuretic action in patients with HF resistant to loop diuretics^(15,16). It seems that preserved glomerular filtration (eGFR > 30 mL/min/1.73 m²) preconditions the proper

THIAZYDOWE LEKI MOCZOPĘDNE

Tiazydy są grupą leków diuretycznych, które powodują hamowanie wchłaniania sodu i chloru ze światła cewki do komórek jej nabłonka poprzez inhibicję kotransportera sodowo-chlorkowego w dystalnej części nefronu. Następstwem tego procesu jest nasilenie diurezy i natriurezy oraz dodatkowo zwiększone wydalanie potasu i magnezu (czego konsekwencją są zaburzenia elektrolitowe – hiponatremia, hipokaliemia). Inaczej niż diuretyki pętlowe, tiazydy powodują zmniejszenie wydalania wapnia.

Tiazydy wykazują silniejsze działanie hipotensyjne niż diuretyki pętlowe, pomimo słabszego działania natriuretycznego⁽¹⁴⁾. Efekt ten prawdopodobnie jest wynikiem ich wpływu na produkcję tlenku azotu (NO). Powyższe działanie może być również korzystne u chorych z NS. Niemniej w leczeniu NS leki te są rzadko stosowane w monoterapii i najczęściej łączy się je z diuretykami pętlowymi. Oczekiwany efekt stanowi w tym przypadku zwiększenie działania natriuretycznego u chorych z NS oporną na leczenie diuretykiem pętlowym^(15,16). Uznaje się, że do skutecznego działania leków tiazydowych i tiazydopodobnych niezbędne jest zachowane przesączanie kłębuszkowe ($eGFR > 30 \text{ ml/min/1,73 m}^2$)⁽¹⁷⁾, ale praktyka kliniczna wskazuje, że nawet u chorych z bardziej zaawansowaną dysfunkcją nerek wyraźny może być indywidualny efekt addytywny tiazydów.

Warto podkreślić, że w czasie stosowania hydrochlorotiazidu powinno się monitorować glikemię i profil lipidowy, zwłaszcza u chorych z zaburzeniami gospodarki węglowodanowej, dyslipidemią czy też otyłością⁽¹⁸⁾.

LEKI MOCZOPĘDNE OSZCZĘDZAJĄCE POTAS

Spirolakton i eplerenon, diuretyki oszczędzające potas, są lekami o najsłabszym potencjale natriuretycznym. Zablokowanie wewnątrzkomórkowego receptora aldosteronowego przez spironolakton czy eplerenon jedynie nieznacznie (<2%) zwiększa natriurezę oraz przyczynia się do zahamowania utraty jonów potasu. Pierwszoplanową korzyścią blokowania receptorów wiążących aldosteron jest zahamowanie układu renina–angiotensyna–aldosteron. Co bardzo ważne, jest to jedyna grupa leków moczopędnych, które zmniejszają śmiertelność i częstość hospitalizacji z powodu NS^(4,19,20). Ich stosowanie jest zalecane u wszystkich chorych z objawową NS i frakcją wyrzutową lewej komory poniżej 35%.

Stosując diuretyki oszczędzające potas, trzeba zachować ostrożność u chorych z przewlekłą chorobą nerek, ponieważ mogą one zmniejszyć przesączanie kłębuszkowe oraz nasilić hiperkaliemię, szczególnie u osób przyjmujących jednocześnie leki z grupy ACE lub ARB (*angiotensin receptor blockers* – antagoniści receptora dla angiotensyny)⁽⁴⁾.

KIEDY I JAK PODAWAĆ DIURETYKI?

Przewlekle doustne stosowanie diuretyków powinno dotyczyć jedynie chorych, u których występują objawy zastojów

action of thiazides and thiazide-like diuretics⁽¹⁷⁾, but the clinical practice shows that the evident, individual additive effect of thiazides can be observed even in patients with more advanced renal impairment.

It is worth emphasising that the use of hydrochlorothiazide should be accompanied by the monitoring of blood sugar levels and lipid profile, particularly in patients with carbohydrate metabolism disorders or obesity⁽¹⁸⁾.

POTASSIUM-SPARING DIURETICS

Spirolactone and eplerenone, i.e. potassium-sparing diuretics, are characterised by the weakest natriuretic effect. The blockade of intracellular aldosterone receptor by spironolactone or eplerenone only slightly (<2%) increases natriuresis and helps stop potassium loss. The primary benefit from aldosterone receptor blockade is renin–angiotensin–aldosterone system inhibition. More importantly, this is the only group of diuretics that reduce both mortality and the frequency of hospitalisation due to HF^(4,19,20). These drugs are indicated for all patients with symptomatic HF and left ventricular ejection fraction below 35%.

Potassium-sparing diuretics must be used cautiously in patients with chronic kidney disease as they might decrease glomerular filtration and increase hyperkalaemia, particularly in patients simultaneously treated with ACE inhibitors or angiotensin receptor blockers (ARB)⁽⁴⁾.

WHEN AND HOW TO ADMINISTER DIURETICS?

Long-term oral use of diuretics should only be considered in patients with symptoms of congestion or volume overload. According to the guidelines of the European Society of Cardiology, selected asymptomatic patients can be administered diuretics on condition that body weight and other volume overload symptoms are monitored⁽⁴⁾. This management is beneficial as it enables administration of higher doses of drugs that improve prognosis, such as ACE inhibitors and beta blockers.

The clinical situation is completely different during an HF exacerbation. In this case, diuretics are usually the primary drugs used to relieve symptoms, while drugs of proven long-term prognostic value (ACE inhibitors and beta blockers) are either discontinued or reduced in selected cases. This management is indicated particularly when volume overload is concomitant with haemodynamic instability, especially hypotension, hypoperfusion or bradycardia. Another cause of discontinuation of renin–angiotensin–aldosterone axis blockers is renal dysfunction, also prerenal injury.

Unfortunately, the optimal dosage and method of administration of diuretics in patients with an HF exacerbation has not been determined. This decision must be individualised. It is commonly believed that patients who have not used diuretics previously should be administered a relatively low

lub przewodnienia. Według wytycznych Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego u wybranych bezobjawowych pacjentów, przy zachowaniu monitorowania masy ciała i innych objawów przewodnienia, można rozważyć leczenie bez diuretyku⁽⁴⁾. Takie postępowanie jest korzystne, ponieważ umożliwia zwiększenie dawek leków poprawiających rokowanie, takich jak ACE i beta-adrenolityki.

Sytuacja kliniczna jest zupełnie inna w okresie zaostrzenia NS. Wówczas diuretyki są zazwyczaj podstawowymi lekami stosowanymi w celu zmniejszenia objawów, a leki o udowodnionej wartości rokowniczej w obserwacji odległej (ACE i beta-adrenolityki) powinny być w wybranych przypadkach odstawiane lub redukowane. Takie postępowanie jest szczególnie uzasadnione w przypadku współistnienia cech przewodnienia z niestabilnością hemodynamiczną, zwłaszcza hipotensją, hipoperfuzją lub bradykardią. Inną przyczyną odstawienia leków blokujących oś renina–angiotensyna–aldosteron może być dysfunkcja nerek, również na tle przednerkowym.

Niestety, jak dotąd nie ustalono optymalnej dawki i sposobu podawania diuretyków u chorych z zaostrzeniem NS. Decyzja ta musi być zindywidualizowana. Powszechnie uważa się, że u chorych dotychczas nieprzyjmujących diuretyków dawka powinna być relatywnie mniejsza (20–40 mg *i.v.*). Natomiast u chorych przewlekłe leczonych moczopędnie dawka podawana dożylnie powinna być najczęściej około 2-krotnie większa niż dawka dotychczas stosowana doustnie⁽⁴⁾.

W wielu badaniach porównywano skuteczność podawania diuretyków we wlewie ciągłym i w bolusach. Ich wyniki nie są jednoznaczne. W jednym z nich stwierdzono, że wlew ciągły był lepiej tolerowany i bardziej efektywny niż podaż we frakcjonowanych wstrzyknięciach dożylnych, a także powodował mniejszy wzrost stężenia kreatyniny⁽²¹⁾. Tych obserwacji nie potwierdzono w badaniu DOSE⁽²²⁾, w którym porównywano cztery grupy chorych z zaostrzeniem NS: pierwsze dwie otrzymywały mniejsze dawki furosemidu (równoważność dotychczas stosowanej dawki), podawane albo w 2 bolusach, albo we wlewie ciągłym, natomiast w kolejnych dwóch grupach podawano 2,5-krotność dotychczas stosowanej dawki w postaci wlewu ciągłego lub 2 dożylnych wstrzyknięć. W grupach, w których stosowano wyższe dawki leku, obserwowano większą poprawę w zakresie duszności i redukcji masy ciała, kosztem przejściowego pogorszenia czynności nerek. Nie stwierdzono jednak różnicy pomiędzy podawaniem leku ciągłym a frakcjonowanym⁽²²⁾. W praktyce klinicznej optymalne jest stosowanie najmniejszej skutecznej dawki (zazwyczaj większej od dotychczasowej), wystarczającej, aby osiągnąć redukcję objawów i zminimalizować ryzyko pogorszenia czynności nerek.

NIEKORZYSTNE EFEKTY STOSOWANIA DIURETYKÓW

Najważniejszym powikłaniem intensywnego leczenia diuretykami jest pogorszenie funkcji nerek. Przewlekła choroba

dose (20–40 mg *i.v.*). On the other hand, patients treated with diuretics chronically should usually receive a double of the typical oral dose⁽⁴⁾.

Various studies have compared the efficacy of diuretics in continuous infusion and in boluses. Their results are, however, inconclusive. One of them stated that the continuous infusion was characterised by better tolerance and efficacy as well as lower creatinine increase than administration in fractionated intravenous injections⁽²¹⁾. These observations, however, were not confirmed in the DOSE trial⁽²²⁾, which involved four groups of patients with acute HF: the first two groups received lower furosemide doses (equivalents of the current dose) administered either in 2 boluses or in continuous infusion, whereas the other two groups were administered 2.5-fold greater doses than those used previously either in continuous infusion or in 2 intravenous injections. Greater improvement in dyspnoea and body weight reduction, but also transient renal function impairment, were observed in the groups treated with higher doses. However, no differences were found between the two methods of administration⁽²²⁾. The optimal clinical practice involves the usage of the lowest effective doses (usually higher than the previous doses), sufficient to relieve symptoms and minimise the risk of worsening renal function.

ADVERSE EFFECTS OF DIURETICS

The most common complication of intensive treatment with diuretics is worsening renal function. Chronic kidney disease is a risk factor of cardiovascular conditions, including HF, and frequently accompanies them^(4,23). Moreover, renal dysfunction can be an effect of an HF exacerbation. It can be caused by haemodynamic disorders associated with poor output, organ hyperperfusion and hypoxia as well as renin–angiotensin–aldosterone system overactivity. Also, nephrotoxicity of drugs used for improved prognosis (beta blockers, ACE inhibitors, ARB, aldosterone antagonists) is of significance⁽²⁴⁾. Different clinical manifestations of cardiac and renal dysfunction are presented in the cardiorenal syndrome classification (Tab. 1), which illustrates the complexity and diversity of these pathophysiological processes.

Worsening renal function (WRF), which is usually defined as elevated creatinine by 0.3 mg/gL (or by more than 25%), is an independent risk factor of death. It is more frequent in elderly patients with previous chronic kidney disease, diabetes mellitus, hypertension, anaemia, greater impairment of left ventricular contraction as well as elevated levels of uric acid⁽²⁶⁾. However, a prognostic value during an HF exacerbation has been attributed only to elevated creatinine⁽²⁷⁾. When assessing renal function in HF patients, it must be remembered that cachexia (including decreased muscle mass) might cause relatively lower creatinine concentration, thereby falsely suggesting normal glomerular filtration. It is suggested that estimated glomerular filtration (eGFR) in HF patients should be determined using the

nerek stanowi czynnik ryzyka chorób układu sercowo-naczyniowego, w tym NS, i często towarzyszy schorzeniom układu krążenia^(4,23). Równocześnie dysfunkcja nerek może być efektem zaostrzenia NS. Sprzyjają jej zaburzenia hemodynamiczne związane z małym rzutem, hipoperfuzją narządową i hipoksją, jak również nadmierną aktywacją układu renina-angiotensyna-aldosteron. Istotne znaczenie ma także potencjał nefrotoksyczny leków stosowanych w celu poprawy rokowania (beta-adrenolityki, ACE, ARB, antagoniści aldosteronu)⁽²⁴⁾. Różne manifestacje kliniczne zaburzeń funkcji serca i nerek przedstawia klasyfikacja zespołu sercowo-nerkowego (tab. 1), która obrazuje złożoność i różnorodność tych procesów patofizjologicznych.

Pogorszenie czynności nerek (*worsening renal function*, WRF), definiowane najczęściej jako wzrost stężenia kreatyniny o 0,3 mg/dl (lub o więcej niż 25%), jest niezależnym czynnikiem ryzyka zgonu. Występuje częściej u chorych w podeszłym wieku, z obecną wcześniej przewlekłą chorobą nerek, cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym, niedokrwistością, większym upośledzeniem funkcji skurczowej lewej komory, a także podwyższonym stężeniem kwasu moczowego⁽²⁶⁾. Zaobserwowano jednak, że w okresie zaostrzenia NS wartość rokowniczą ma jedynie wzrost stężenia kreatyniny⁽²⁷⁾. Oceniając funkcję nerek u chorych z NS, należy pamiętać, że kacheksja (w tym zmniejszenie masy mięśniowej) może powodować względnie niższe stężenie kreatyniny, błędnie sugerując prawidłowe przesączanie kłębuszkowe. U chorych z NS w szacowaniu przesączania kłębuszkowego (eGFR) sugeruje się najczęściej zastosowanie wzoru MDRD⁽²⁸⁾. Wydaje się, że lepszym niż kreatynina biomarkerem funkcji nerek jest cystatyna C, której stężenie, niezależne od wieku i masy mięśniowej, wzrasta już przy niewielkim upośledzeniu funkcji nerek⁽²⁹⁾. Dostępne są też inne biomarkery, takie jak lipokaina związana z żelatynazą neutrofilii (*neutrophil gelatinase-associated lipocalin*, NGAL) i cząsteczka-1 uszkodzenia nerek (*kidney injury molecule-1*, KIM-1), które mają wartość prognostyczną w przewidywaniu WRF⁽³⁰⁾.

Identyfikacja przyczyny WRF w przebiegu zaostrzenia NS jest trudna. Pogorszenie czynności nerek może bowiem wynikać z nadmiernego odwodnienia, spowodowanego zbyt intensywnym leczeniem diuretycznym, jak również z przekrwienia biernego nerek i wzrostu ciśnienia żylnego wymagającego zwiększenia dawek leków moczopędnych⁽²⁷⁾. Stąd też poszukuje się metod monitorowania stanu hemodynamicznego, które mogłyby wspomagać decyzje kliniczne dotyczące leczenia diuretykami.

Standardową metodą oceny wolemii jest badanie chorego. Przewodnienie manifestuje się najczęściej obecnością zmian osłuchowych nad polami płucnymi, obrzękami, wodobrzuszem, poszerzeniem żył szyjnych oraz nasileniem duszności. Dynamika tych objawów może być wykładnikiem skuteczności leczenia odwadniającego, ale jest to zazwyczaj ocena szacunkowa i subiektywna. Inną metodą pozwalającą na ocenę przewodnienia może być ultrasonograficzna ocena szerokości i podatności żyły głównej dolnej.

MDRD formuła⁽²⁸⁾. It seems that cystatin C, the concentration of which increases with only slight renal impairment irrespective of age and muscle mass, is a better renal function marker than creatinine⁽²⁹⁾. Moreover, other available biomarkers with prognostic significance in WRF are neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) and kidney injury molecule-1 (KIM-1)⁽³⁰⁾.

The identification of the cause of WRF in the course of HF is difficult. Worsening renal function may be a consequence of excessive dehydration caused by too intensive treatment with diuretics as well as passive renal congestion or venous pressure rise requiring increased diuretic doses⁽²⁷⁾. That is why, it is attempted to discover methods for the monitoring of the haemodynamic state to support clinical decisions regarding the use of diuretics.

The standard volaemia assessment is based on the physical examination. Volume overload is usually manifested by auscultatory changes over the lung fields, oedemas, ascites, jugular vein dilatation and increased dyspnoea. The dynamics of these signs might be an indicator of volume overload treatment efficacy, but this assessment is usually approximate and subjective. Another way to assess volume overload consists in ultrasound evaluation of the width and compliance of the inferior vena cava. According to the guidelines of the European Society of Cardiology, this examination can be considered for volume overload/volaemia assessment in HF patients⁽⁴⁾. It must be emphasised that this parameter is the most illustrative of the hydration status in patients with predominant right ventricular failure⁽³¹⁾. Several studies have confirmed the prognostic significance of the inferior vena cava width and positive hepatojugal reflux in patients hospitalised for an HF exacerbation⁽³²⁾.

Zespół sercowo-nerkowy typu 1. <i>Type 1 cardiorenal syndrome</i>	Ostra NS powoduje ostre uszkodzenie nerek <i>Acute HF leads to acute kidney injury</i>
Zespół sercowo-nerkowy typu 2. <i>Type 2 cardiorenal syndrome</i>	Przewlekła NS powoduje progresję przewlekłej choroby nerek <i>Chronic HF leads to chronic kidney disease progression</i>
Zespół sercowo-nerkowy typu 3. <i>Type 3 cardiorenal syndrome</i>	Ostre uszkodzenie nerek powoduje zaostrzenie NS <i>Acute renal injury leads to HF exacerbation</i>
Zespół sercowo-nerkowy typu 4. <i>Type 4 cardiorenal syndrome</i>	Przewlekła choroba/niewydolność nerek zwiększa ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych, w tym wystąpienia NS <i>Chronic kidney disease/chronic renal injury increase the risk of cardiovascular events, including HF</i>
Zespół sercowo-nerkowy typu 5. (wtórny) <i>Type 5 cardiorenal syndrome (secondary)</i>	Inne choroby (posocznica, zespół wątrobowo-nerkowy) powodują niewydolność serca i przewlekłą chorobę nerek <i>Other diseases (sepsis, hepatorenal syndrome) lead to heart failure and chronic kidney disease</i>

Tab. 1. Podział zespołu sercowo-nerkowego (cardiorenal syndrome, CRS)⁽²⁵⁾

Tab. 1 Classification of cardiorenal syndrome (CRS)⁽²⁵⁾

Według zaleceń Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego jest to badanie, które można rozważyć w celu oceny przewodnienia/wolemii u chorych z niewydolnością serca⁽⁴⁾. Należy zwrócić uwagę, że parametr ten lepiej odzwierciedla stan uwodnienia u pacjentów z dominującą niewydolnością prawokomorową⁽³¹⁾. W kilku badaniach potwierdzono wartość rokowniczą szerokości żyły głównej dolnej oraz obecności refluksu wątrobowo-szyjnego u chorych hospitalizowanych z powodu zaostrzenia NS⁽³²⁾.

Innym badaniem przydatnym w ocenie zastojów w krążeniu płucnym jest badanie ultrasonograficzne płuc. Obecność linii B oraz ich ilość korelują z wielkością zastojów w krążeniu małym⁽³³⁾. Wśród badań laboratoryjnych przydatnych do monitorowania skuteczności leczenia i zmniejszenia zastojów należy podkreślić znaczenie stężenia peptydów natriuretycznych, np. mózgowego peptydu natriuretycznego (*brain natriuretic peptide*, BNP) czy N-końcowego propeptydu natriuretycznego typu B (*N-terminal pro-brain natriuretic peptide*, NTproBNP)⁽³⁴⁾.

Kolejną metodą pomocną w monitorowaniu leczenia moczopędnego u chorych z NS może być kardiografia impedancyjna (*impedance cardiography*, ICG). Badanie to pozwala na nieinwazyjny pomiar parametrów hemodynamicznych, takich jak rzut serca, systemowy opór naczyniowy oraz zawartość płynu w klatce piersiowej (*thoracic fluid content*, TFC). Dynamika zmian TFC w okresie leczenia zaostrzenia NS dobrze odzwierciedla efekt leczenia moczopędnego i istotnie koreluje ze zmianą stężenia NTproBNP⁽³⁵⁾. Wskaźnik TFC wykazuje również istotny związek z wydolnością chorych z NS w badaniu ergospirometrycznym⁽³⁶⁾.

Należy podkreślić, że nie w każdym przypadku zaostrzenia NS leczenie diuretyczne jest postępowaniem pierwszego rzutu. W przypadku obrzęku płuc w przebiegu kryzy nadciśnieniowej podstawą terapii są preparaty nitrogliceryny (NTG), która poprzez rozszerzenie łożyska żylnego obniża ciśnienie zarówno w łożysku tętniczym, jak i żylnym, obniżając również ciśnienie napełniania lewej komory, będące przyczyną wystąpienia dekompensacji^(4,37). Także w przypadku tachyarytmii (np. szybkiej czynności komór w migotaniu przedsionków) diuretyki, stosowane bez odpowiedniej kontroli częstotliwości rytmu serca, mogą się okazać nieskuteczne, a nawet szkodliwe⁽³⁸⁾.

PODSUMOWANIE

Diuretyki są podstawową grupą leków stosowanych w leczeniu niewydolności serca – zarówno w fazie przewlekłej, jak i u chorych z zaostrzeniem NS. Należy jednak pamiętać, że ich rola polega na zmniejszeniu objawów zastojów, poprawie jakości życia i zmniejszeniu ryzyka ponownych hospitalizacji, nie wpływają one natomiast na rokowanie. Dlatego też istotne jest stosowanie najmniejszych ich dawek wystarczających do utrzymania euwolemii. Dzięki temu zwiększają się możliwości optymalizowania (zwiększania) dawek leków poprawiających rokowanie w NS.

Another useful examination in the assessment of pulmonary congestion is lung ultrasonography. The presence of B-lines and their number correlate with the level of congestion in the pulmonary circulation⁽³³⁾. Laboratory tests useful for the monitoring of treatment efficacy and decreasing congestion include natriuretic peptide concentration e.g. brain natriuretic peptide (BNP) or N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NTproBNP)⁽³⁴⁾.

Moreover, impedance cardiography (ICG) is another method useful in the monitoring of treatment with diuretics in HF patients. This examination enables non-invasive measurement of haemodynamic parameters, such as cardiac output, systemic vascular resistance and thoracic fluid content (TFC). The TFC dynamics during acute HF treatment reflects the effect of diuretic therapy and is significantly correlated with NTproBNP level alterations⁽³⁵⁾. TFC is also significantly correlated with efficiency measured in HF patients with ergospirometry⁽³⁶⁾.

It must be emphasised that diuretic therapy is not the first-line treatment in each case of acute HF. In pulmonary oedema in the course of hypertensive crisis, nitroglycerin (NTG) preparations are the mainstay treatment. They dilate the vascular bed, thereby decreasing pressure in both venous and arterial vascular bed. This reduces left ventricular filling pressure that causes decompensation^(4,37). Moreover, diuretics may prove ineffective and even harmful in tachycardia (e.g. rapid ventricular function in atrial fibrillation) if used without proper heart rate monitoring⁽³⁸⁾.

CONCLUSION

Diuretics are the basic group of drugs used in the treatment of heart failure in both its chronic phase and exacerbation. It must be remembered, however, that their main role is to relieve symptoms, improve the quality of life and reduce the risk of further hospitalisations. They do not affect prognosis. It is therefore important to use the lowest possible doses, sufficient to maintain euvoemia. This increases the possibilities to optimise (increase) doses of drugs that improve prognosis in HF. Treatment with doses strictly adjusted to the haemodynamic profile reduces the risk of adverse reactions, including excessive dehydration that affects renal function, perfusion and electrolyte balance. That is why new diagnostic methods that enable objective assessment of voemia in a non-invasive manner might prove very useful in optimisation of HF treatment.

Conflict of interest

The authors do not report any financial or personal connections with other persons or organisations that might negatively affect the content of this publication and claim rights to it.

Sources of funding

The paper was created thanks to the support of the Military Institute of Medicine/Ministry of Science and Higher Education (statutory project No. 213).

Leczenie dawkami ściśle dostosowanymi do profilu hemodynamicznego zmniejsza ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w tym nadmiernego odwodnienia wpływającego na funkcję nerek, perfuzję narządową i równowagę elektrolitową. Dlatego nowe metody diagnostyczne, które w sposób nieinwazyjny umożliwiają obiektywną ocenę wolemii, mogą się okazać bardzo przydatne w optymalizacji leczenia chorych z NS.

Konflikt interesów

Autorzy nie zgłaszają żadnych finansowych ani osobistych powiązań z innymi osobami lub organizacjami, które mogłyby negatywnie wpłynąć na treść publikacji oraz rościć sobie prawo do tej publikacji.

Źródła finansowania

Praca wykonana dzięki wsparciu WIM/MNiSW (projekt statutowy nr 213).

Piśmiennictwo / References

- Główny Urząd Statystyczny, Departament Badań Demograficznych i Rynku Pracy: Prognoza ludności na lata 2014–2050. Warszawa 2014.
- Karasek D, Kubica A, Sinkiewicz W et al.: Epidemia niewydolności serca – problem zdrowotny i społeczny starzejących się społeczeństw Polski i Europy. *Folia Cardiologica Excerpta* 2008; 3: 242–248.
- Giamouzis G, Kalogeropoulos AP, Butler J et al.: Epidemiology and importance of renal dysfunction in heart failure patients. *Curr Heart Fail Rep* 2013; 10: 411–420.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al.; Grupa Robocza Europejskiego Towarzystwa Kardiologicznego (ESC) do spraw diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca: Wytyczne ESC dotyczące diagnostyki i leczenia ostrej i przewlekłej niewydolności serca w 2016 roku. *Kardiologia Pol* 2016; 74: 1037–1147.
- Donderski R, Grajewska M, Manitus J: Przegląd leków moczopędnych. In: Tykarski A, Manitus J (eds.): Diuretyki w leczeniu nadciśnienia tętniczego i chorób nerek. *Via Medica*, Gdańsk 2006: 40–45.
- Woźniak-Wisniewska A, Bujak R, Banach J et al.: Leki moczopędne w przewlekłej niewydolności serca – udokumentowane fakty i nowe zapytania. *Folia Cardiologica Excerpta* 2013; 8: 59–64.
- al-Ghamdi SM, Cameron EC, Sutton RA: Magnesium deficiency: pathophysiologic and clinical overview. *Am J Kidney Dis* 1994; 24: 737–752.
- Domański M, Ciechanowski K: Leki moczopędne – zastosowanie we współczesnej terapii. *Medycyna po Dyplomie* 2011; 20 (11): 69–81.
- Uchida T, Yamanaga K, Nishikawa M et al.: Anti-aldosteronic effect of torasemide. *Eur J Pharmacol* 1991; 205:145–150.
- Brater DC: Update in diuretic therapy: clinical pharmacology. *Semin Nephrol* 2011; 31: 483–494.
- Mamcarz A, Filipiak KJ, Drożdż J et al.: [Loop diuretics: old and new ones – which one to choose in clinical practice? Experts' Group Consensus endorsed by the Polish Cardiac Society Working Group on Cardiovascular Pharmacotherapy and Working Group on Heart Failure]. *Kardiologia Pol* 2015; 73: 225–232.
- Pitt B, Nicklas J: Loop diuretics in patients with heart failure: time to change to torsemide? *J Cardiovasc Pharmacol* 2009; 53: 435–437.
- Cosín J, Díez J; TORIC investigators: Torasemide in chronic heart failure: results of the TORIC study. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 507–513. Erratum in *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 667.
- Tykarski A, Narkiewicz K, Gaciong Z et al.: Zasady postępowania w nadciśnieniu tętniczym – 2015 rok. Wytyczne Polskiego Towarzystwa Nadciśnienia Tętniczego. *Nadciśnienie Tętnicze w Praktyce* 2015; 1: 1–70.
- Jentzer JC, DeWald TA, Hernandez AF: Combination of loop diuretics with thiazide-type diuretics in heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1527–1534.
- Cox ZL, Lenihan DJ: Loop diuretic resistance in heart failure: resistance etiology-based strategies to restoring diuretic efficacy. *J Card Fail* 2014; 20: 611–622.
- Izzo JL Jr, Tobe SW: Is there a preferred diuretic class for patients with renal impairment and hypertension? *J Am Soc Hypertens* 2016; 10: 282–284.
- Ellison DH, Loffing J: Thiazide effects and adverse effects: insights from molecular genetics. *Hypertension* 2009; 54: 196–202.
- Pitt B, Zannad F, Remme WJ et al.: The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999; 341: 709–717.
- Zannad F, McMurray JJV, Krum H et al.; EMPHASIS-HF Study Group: Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011; 364: 11–21.
- Thomson MR, Nappi JM, Dunn SP et al.: Continuous versus intermittent infusion of furosemide in acute decompensated heart failure. *J Card Fail* 2010; 16: 188–193.
- Felker GM, Lee KL, Bull DA et al.; NHLBI Heart Failure Clinical Research Network: Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med* 2011; 364: 797–805.
- Damman K, Valente MAE, Voors AA et al.: Renal impairment, worsening renal function, and outcome in patients with heart failure: an updated meta-analysis. *Eur Heart J* 2014; 35: 455–469.
- Clark H, Krum H, Hopper I: Worsening renal function during renin-angiotensin-aldosterone system inhibitor initiation and long-term outcomes in patients with left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail* 2014; 16: 41–48.
- Di Lullo L, Bellasi A, Barbera V et al.: Pathophysiology of the cardio-renal syndromes types 1–5: an update. *Indian Heart J* 2017; 69: 255–265.
- Damman K, Solomon SD, Pfeffer MA et al.: Worsening renal function and outcome in heart failure patients with reduced and preserved ejection fraction and the impact of angiotensin receptor blocker treatment: data from the CHARM-study programme. *Eur J Heart Fail* 2016; 18: 1508–1517.
- Damman K, Testani JM: The kidney in heart failure: an update. *Eur Heart J* 2015; 36: 1437–1444.
- Smilde TD, van Veldhuisen DJ, Navis G et al.: Drawbacks and prognostic value of formulas estimating renal function in patients with chronic heart failure and systolic dysfunction. *Circulation* 2006; 114: 1572–1580.
- Chow SL, Maisel AS, Anand I et al.; American Heart Association Clinical Pharmacology Committee of the Council on Clinical Cardiology; Council on Basic Cardiovascular Sciences; Council on Cardiovascular Disease in the Young; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Cardiopulmonary, Critical Care, Perioperative and Resuscitation; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Council on Quality of Care and Outcomes Research: Role of biomarkers for the prevention, assessment, and management of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2017; 135: e1054–e1091.
- Sokolski M, Zymlński R, Biegus J et al.: Urinary levels of novel kidney biomarkers and risk of true worsening renal function and mortality in patients with acute heart failure. *Eur J Heart Fail* 2017; 19: 760–767.
- Asahi T, Nakata M, Higa N et al.: Respiratory collapse of the inferior vena cava reflects volume shift and subsequent fluid refill in acute heart failure syndrome. *Circ J* 2016; 80: 1171–1177.

32. Omar HR, Guglin M: Clinical and prognostic significance of positive hepatojugular reflux on discharge in acute heart failure: insights from the ESCAPE trial. *Biomed Res Int* 2017; 2017: 5734749.
33. Wimalasena Y, Kocierz L, Strong D et al.: Lung ultrasound: a useful tool in the assessment of the dyspnoeic patient in the emergency department. Fact or fiction? *Emerg Med J* 2017. DOI: 10.1136/emmermed-2016-205937.
34. Omar HR, Guglin M: Longitudinal BNP follow-up as a marker of treatment response in acute heart failure: relationship with objective markers of decongestion. *Int J Cardiol* 2016; 221: 167–170.
35. Galas A, Ryczek R, Krzesiński P et al.: The usefulness of repeated hemodynamic monitoring in patients with decompensated heart failure – preliminary report. *Acute Cardiovascular Care* 2015, Vienna, 17–19 October 2015.
36. Facchini C, Malfatto G, Giglio A et al.: Lung ultrasound and transthoracic impedance for noninvasive evaluation of pulmonary congestion in heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)* 2016; 17: 510–517.
37. Tarvasmäki T, Harjola VP, Tolonen J et al.; FINN-AKVA study group: Management of acute heart failure and the effect of systolic blood pressure on the use of intravenous therapies. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2013; 2: 219–225.
38. Van Gelder IC, Wyse DG, Chandler ML et al.; RACE and AFFIRM Investigators: Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace* 2006; 8: 935–942.

Zasady prenumeraty kwartalnika „Pediatria i Medycyna Rodzinna” („Paediatrics and Family Medicine”)

1. Prenumeratę można rozpocząć od dowolnego numeru pisma. Prenumerujący otrzyma zamówione numery kwartalnika pocztą na podany adres.
2. Pojedynczy egzemplarz kwartalnika kosztuje 25 zł. Przy zamówieniu rocznej prenumeraty (4 kolejne numery) koszt całorocznej prenumeraty wynosi 80 zł. Koszt całorocznej prenumeraty zagranicznej wynosi 30 euro.
3. Istnieje możliwość zamówienia numerów archiwalnych (do wyczerpania nakładu). Cena numeru archiwalnego – 25 zł.
4. Zamówienie można złożyć:
 - Wypełniając blankiet przelewu i dokonując wpłaty w banku lub na pocztce.
 - Dokonując przelewu z własnego konta bankowego (ROR) – wpłaty należy kierować na konto:
Medical Communications Sp. z o.o.,
ul. Powińska 34, 02-903 Warszawa
Deutsche Bank PBC SA
42 1910 1048 2215 9954 5473 0001
Prosimy o podanie dokładnych danych imiennych i adresowych.
 - Droga mailową: redakcja@pimr.pl.
 - Telefonicznie: 22 651 97 83.
 - Wypełniając formularz prenumeraty zamieszczony na stronie www.pimr.pl/index.php/prenumerata-wersji-drukowanej.
5. Zamawiający, którzy chcą otrzymać fakturę VAT, proszeni są o kontakt z redakcją.

Rules of subscription to the quarterly “Pediatria i Medycyna Rodzinna” (“Paediatrics and Family Medicine”)

1. Subscription may begin at any time. Subscribers will receive ordered volumes of the journal to the address provided.
2. A single volume of the quarterly for foreign subscribers costs 8 EUR. The cost of annual subscription (4 consecutive volumes) for foreign subscribers is 30 EUR.
3. Archival volumes may be ordered at a price of 8 EUR per volume until the stock lasts.
4. Orders may be placed by making a money transfer from own bank account – payments should be made payable to:
Account Name: Medical Communications Sp. z o.o.
Bank Name: Deutsche Bank PBC S.A.
Bank Address: 02-903 Warszawa,
ul. Powińska 42/44
Account number: 15 1910 1048 2215 9954 5473 0002
SWIFT Code/IBAN: DEUTPLPK
Please provide a precise address and nominative data.
5. The order should be sent via e-mail at:
redakcja@pimr.pl.