

# Současné postavení diuretické terapie v léčbě srdečního selhání

(The Current Role of Diuretic Therapy in the Treatment of Heart Failure)

Jan Mikula

Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, Praha, Česká republika

## INFORMACE O ČLÁNKU

### Historie článku:

Vložen do systému: 31. 8. 2025

Přijat: 29. 9. 2025

Dostupný online: 11. 5. 2026

### Klíčová slova:

Diuretická terapie

Furosemid

Srdeční selhání

### Keywords:

Diuretic therapy

Furosemide

Heart failure

## SOUHRN

Diuretická terapie klíčovými diuretiky představuje jeden ze základních pilířů farmakoterapie symptomatického srdečního selhání. Tento přehledový článek popisuje efekt diuretické terapie na kardiovaskulární systém, současná doporučení týkající se diuretické terapie i úroveň současných důkazů podporujících použití klíčových diuretik v léčbě akutního i chronického srdečního selhání.

© 2026, ČKS.

## ABSTRACT

Diuretic therapy, particularly with loop diuretics, represents a cornerstone of pharmacological management in patients with symptomatic heart failure. This review article summarizes the effects of diuretic therapy on the cardiovascular system, outlines current clinical recommendations, and discusses the available evidence supporting the use of loop diuretics in both acute and chronic heart failure.

## Úvod

Chronické srdeční selhání (CHSS) je ve vyspělých zemích jednou z nejčastějších příčin akutních hospitalizací. Jen ve Spojených státech amerických a v Evropě tvoří hospitalizace pro srdeční selhání přes 1 milion případů ročně, což představuje téměř 2 % všech hospitalizací.<sup>1</sup>

Celková prevalence CHSS v České republice se pohybuje mezi 3 a 4 % s celkovým počtem kolem 350 tisíc pacientů a predikcí růstu tohoto počtu až na 800 tisíc do roku 2040, zejména kvůli zlepšující se lékařské péči o akutní kardiologické stavy, stárnutí populace a nárůstu rizikových faktorů, jako jsou obezita a diabetes mellitus (DM).<sup>2</sup>

Jedním ze základních patofyziologických mechanismů CHSS je retence tekutin, která vede až ke kongesci a spolu s nízkým srdečním výdejem tvoří typické symptomy a známky CHSS.<sup>3,4</sup>

Diuretika představují základní terapii symptomatického CHSS, zejména v dekompenzovaném stadiu, protože zásadním způsobem zmírňují projevy kongesce a zlepšují kvalitu života, nicméně příznivá dlouhodobá prognostic-

ká mortalitní data pro nejužívanější a nejpotentnější klíčková diuretika u CHSS chybějí.<sup>3,4</sup> Vzhledem k výraznému symptomatickému efektu diuretické terapie by bylo provádění randomizované, placebem kontrolované klinické studie minimálně eticky sporné, zejména u akutního či dekompenzovaného srdečního selhání. V literatuře se proto setkáváme spíše s údaji z registrů či post hoc analýz zatížených celou řadou metodických limitací. Úroveň dekongesce se však ukazuje jako nezávislý prognostický marker při managementu srdečního selhání.<sup>5</sup>

V přehledovém článku se zaměříme na diuretickou terapii u CHSS, přehled mechanismů účinku používaných diuretik, současnou evidenci i využití animálních modelů v preklinickém výzkumu.

## Mechanismus účinku

Mechanismus účinku klíčkových diuretik je navození osmotické diurézy, a to zejména díky natriuréze, způsobené inhibicí iontového kontransportu v ascendent-

Adresa pro korespondenci: MUDr. Jan Mikula, Kardiologická klinika, 2. lékařská fakulta Univerzity Karlovy a Fakultní nemocnice Motol a Homolka, pracoviště Motol, V Úvalu 84, 150 00 Praha 5, Česká republika, e-mail: jan.mikula0007@gmail.com

DOI: 10.33678/cor.2025.103

Tento článek prosím citujte takto: Mikula J. Současné postavení diuretické terapie v léčbě srdečního selhání. Cor Vasa 2026;68:196–200.

ní části Henleovy klíčky nefronu (Na/K/2Cl kotransport – NKCC2).<sup>6</sup> Mezi další efekty patří kaliuréza, snížení osmotického gradientu v ledvině (a tudíž zmenšení její koncentrační schopnosti) a inhibice tubuloglomerulární zpětné vazby.<sup>7</sup>

Mimo samotné efekty na ascendentní část Henleovy klíčky (a ledviny obecně) má furosemid rovněž vliv na hemodynamický stav pacienta. Jde především o farmakodynamický účinek způsobující akutní venodilataci prostředkovanou pomocí prostaglandinů.<sup>8</sup> Po intravenózním podání furosemidu dochází u pacientů ke snížení plicních tlaků levé komory v řádech jednotek minut, tudíž dříve, než nastoupí jeho diuretický efekt.<sup>8</sup> Tento mechanismus je využíván v řadě klinických indikací, např. při léčbě akutního hypertenzního plicního edému.<sup>3,4</sup>

Kromě výše zmíněných farmakodynamických efektů přináší léčba furosemidem řadu úskalí. Jedná se především o jeho vliv na neurohumorální regulaci při dlouhodobém užívání. Deplece objemu vyvolaná chronickým užíváním furosemidu stimuluje aktivaci systému renin-angiotenzin-aldosteron (RAAS) a sympatického nervového systému. Toto ovlivnění má za následek retenci sodíku, čímž výrazně snižuje dlouhodobou účinnost a zvyšuje rezistenci na léčbu klíčkovými diuretiky. Účinek furosemidu se tak s progredujícím chronickým srdečním a renálním selháním (kardiorenální syndrom, CRS) snižuje a často je nutné navyšování dávek nebo kombinace různých tříd diuretik.<sup>6</sup>

Tento jev může do částečné míry vysvětlovat i výsledky některých observačních studií, kdy pozorujeme asociace mezi vysokou chronickou dávkou klíčkových diuretik a nepříznivými výsledky.<sup>9</sup> Dalším významným patofyziologickým mechanismem, se kterým se při léčbě klíčkovými diuretiky setkáváme, je tzv. rebound fenomén.<sup>10</sup> Jedná se o stav, kdy po jednorázovém podání vysoké dávky furosemidu dochází ke kompenzační postdiuretické retenci sodíku. Tato retence je zapříčiněna krátkým poločasem účinku furosemidu a následnou kompenzační aktivací distálních tubulů po odeznění účinku. Přestože novější studie naznačují, že postdiuretická retence není dominantním mechanismem ovlivňujícím vznik diuretické rezistence,<sup>10</sup> pro výše popsané vlastnosti doporučují odborné společnosti podávání diuretické terapie rozdělené do více denních dávek.<sup>6</sup>

## Současná doporučení k užívání diuretické terapie u srdečního selhání

### **Akutní dekompenzované srdeční selhání**

Klíčková diuretika představují základní stavební kámen managementu pacientů hospitalizovaných pro akutní srdeční selhání. Dle současných doporučení Evropské kardiologické společnosti (ESC) je intravenózní (i.v.) podávání klíčkových diuretik indikováno u všech pacientů s akutním srdečním selháním a známkami volumového přetížení ke zmírnění symptomů.<sup>3,4</sup>

#### *Úvodní dávka*

Jedním z nejdůležitějších faktorů při léčbě akutního srdečního selhání je volba úvodní dávky diuretika. V této situaci se běžně setkáváme se dvěma klinickými scénáři.

Jedná se o pacienty s primozáchytem srdečního selhání (či bez předchozí diuretické terapie) s předpokládanou dobrou odpovědí na diuretickou terapii či o pacienty s již zavedenou terapií klíčkovými diuretiky.

Dle současných doporučení by u pacientů dosud neléčených diuretiky měla být podána úvodní dávka 20–40 mg furosemidu i.v. s následnou časnou úpravou, zatímco nemocní již užívající perorální klíčková diuretika by měli dostat ekvivalent své obvyklé denní či dvoudenní dávky podané intravenózně během 24 hodin, rozdělené obvykle do dvou dávek po 12 hodinách.<sup>3,4</sup>

V současné době je zlatým standardem v léčbě akutního srdečního selhání úprava dávky podle aktuální odpovědi pacienta na léčbu.

Doporučuje se časné a objektivní hodnocení diuretického účinku: pomocí měření koncentrace sodíku v moči, která by měla přesáhnout  $\geq 50\text{--}70$  mmol/l 2 hodiny po podání, a diurézy, jejíž hodnota by měla přesáhnout  $\geq 100\text{--}150$  ml/h během prvních 6 hodin.<sup>6</sup> V případě splnění těchto kritérií svědčí množství podané látky o dostatečné odpovědi bez nutnosti upravovat dávkovací schéma. Pokud těchto cílů není dosaženo, je vhodné zdvojnásobit intravenózní dávku klíčkového diuretika (až do maximální dávky  $\sim 400\text{--}600$  mg/den), opakovat podání přibližně každých 12 hodin a kontrolovat hodnotu ledvinných parametrů a iontogramu minimálně každých 24 hodin.<sup>6</sup> Léčba má dle současných doporučení pokračovat až do dosažení úplné dekoncese a nastolení euolemie.<sup>3</sup>

### *Bolus vs. kontinuální infuze*

Dalším rozhodujícím faktorem je i volba způsobu podání intravenózní diuretické terapie, a to buď formou pomalých bolusů, nebo kontinuální infuze.<sup>11</sup> V klinické praxi se často zažité paradigma o větší účinnosti kontinuálního způsobu podávání ukazuje jako chybné. Ve studii DOSE bylo randomizováno 308 pacientů s akutním srdečním selháním k diuretické terapii furosemidem, a to ve formě pomalých bolusů či formou kontinuální infuze. Zároveň došlo k rozdělení pacientů do dvou skupin dle dávky, a to na skupinu dostávající nízkou dávku (i.v. furosemid v ekvivalentní dávce rovnající se denní p.o. dávce) a vysokou dávku (2,5× ekvivalent chronické dávky).<sup>11</sup> Výsledkem této studie bylo zjištění, že mezi bolusovým a kontinuálním podáním nebyl statisticky signifikantní rozdíl v cíli složeném z hodnocení celkových symptomů srdečního selhání. Analýza skupin rozdělených dle dávek poukázala na fakt, že agresivnější diuretická terapie vedla k větší diuréze a úlevě od symptomů, ovšem za cenu přechodného vzestupu kreatininu – bez trvalého poškození ledvin.<sup>11</sup> Nedávná metaanalýza navíc ukázala že přechodné zvýšení kreatininu nebylo spojeno s vyšší krátkodobou mortalitou, naopak stupeň dekoncese byl hlavním prognostickým faktorem dlouhodobého přežívání u pacientů propuštěných z nemocnice pro epizodu dekompenzovaného srdečního selhání. Na podkladě výše uvedených studií zůstávají oba způsoby podání přijatelné s úpravou dávkování dle klinické odpovědi.<sup>3</sup>

### *Sekvenční blokáda nefronu*

Dalším závažným problémem, se kterým se při kompenzaci akutního srdečního selhání v klinické praxi setkáváme, je syndrom diuretické rezistence.<sup>12</sup> Jedná se o stav,

kdy i přes eskalaci dávky kličkového diuretika zůstává diuretická odpověď nedostatečná. V takovém případě je vhodné přidat diuretikum s jiným mechanismem účinku k navození tzv. sekvenční blokády nefronu.<sup>13</sup> Sekvenční blokáda nefronu je terapeutická strategie založená na principu používání diuretik s rozdílným farmakodynamickým místem účinku. Při chronické léčbě kličkovými diuretiky dochází k adaptaci nefronu prostřednictvím hypertrofie distálních tubulů a zvýšené reabsorpce sodíku v místě za Henleovou kličkou.<sup>7</sup> Tento kompenzační mechanismus snižuje natriuretickou účinnost samotných kličkových diuretik.

Kombinací kličkových diuretik s látkami působícími na jiné segmenty nefronu, jako jsou thiazidová (či thiazidům podobná) diuretika (hydrochlorothiazid, metolazon, chlorthalidon), inhibitory karboanhydrázy (acetazolamid) nebo inhibitory sodíko-glukózoového kontrastopertéru (inhibitory SGLT), lze postupně inhibovat různé úseky reabsorpce sodíku. Tato synergická blokáda zvyšuje natriurezu a dekoncesi i u pacientů, kteří byli dříve rezistentní na vysokodávkovou terapii kličkovými diuretiky.<sup>6</sup>

Tento terapeutický postup byl prozkoumán řadou klinických studií, např. studií CLOROTIC. Jednalo se o prospektivní, dvojitě zaslepenou, placebem kontrolovanou studii, která na vzorku 238 pacientů ukázala, že přidání hydrochlorothiazidu k intravenózní terapii kličkovým diuretikem zlepšilo diuretickou odpověď a vedlo k většímu úbytku hmotnosti, avšak za cenu častější hypokalemie a zvýšení koncentrace kreatininu. V souladu s předchozími studiemi nemělo přidání thiazidového diuretika vliv na 90denní mortalitu ani na rehospitalizaci.<sup>14</sup> Právě na základě výsledků studií zlepšujících diuretickou odpověď bez přímého ovlivnění mortality či rehospitalizace je v současné době přidání thiazidového diuretika do managementu pacientů s akutním srdečním selháním doporučeno především u pacientů s nedostatečnou klinickou odpovědí na kličková diuretika.<sup>3,4</sup>

Další farmakologickou možností sekvenční blokády nefronu je inhibice karboanhydrázy. Studie ADVOR srovnávající přidání acetazolamidu v dávce 500 mg i.v. denně ke kličkovému diuretikum ukázala, že přidání acetazolamidu významně urychlilo dosažení dekoncese a podpořilo natriurezu ve srovnání s placebem.<sup>15</sup> Toto zjištění podporuje použití acetazolamidu jako dalšího účinného diuretika v přídatné léčbě u pacientů s akutním srdečním selháním s objemovým přetížením, nereagujícím na běžnou léčbu kličkovými diuretiky.<sup>3,4</sup>

### *Tolvaptan*

Mezi další skupinu léků s diuretickým účinkem patří antagonisté vazopresinu. Jedná se o léky blokující účinky hormonu vazopresinu (ADH) na  $V_2$  receptory v ledvinách a/nebo  $V_1$  receptory v cévách, čímž způsobují vylučování čisté vody (vodní diurézu) bez nadměrných ztrát iontů (především Na).<sup>16</sup> Mezi známé zástupce antagonistů vazopresinu patří tolvaptan, selektivní  $V_2$  antagonist, a conivaptan, duální  $V_{1a}/V_2$  antagonist.<sup>16</sup> Právě tolvaptan byl dlouhou dobu považován jako alternativa k diuretické terapii kličkovými diuretiky. Provedená studie EVEREST nicméně ukázala, že užití tolvaptanu v rámci terapie srdečního selhání sice zlepšuje koncentraci sodíku v séru a podporuje časný úbytek hmotnosti, avšak nezlepšuje

mortalitu ani nesnižuje riziko rehospitalizace pro srdeční selhání.<sup>5</sup> Jeho použití by tak mělo být zvažováno především při léčbě symptomatické hyponatremie, která nereaguje na jiná standardní opatření.<sup>4</sup>

### *Ultrafiltrace*

U velmi těžkých případů kardiorenálního syndromu nebo refrakterní kongesce lze zvážit přistoupení k invazivním metodám, konkrétně k ultrafiltraci. Studie CARRESS-HF u 188 pacientů srovnávala postupně se zvyšující farmakoterapii s ultrafiltrací a poukázala na to, že invazivní metoda byla horší než postupná farmakologická terapie v kombinovaném cílovém ukazateli složeném ze změny kreatininu a úbytku hmotnosti po 96 hodinách, a to především z důvodu zhoršení renálních funkcí.<sup>17</sup> Ultrafiltrace by proto měla být vyhrazena pouze pro pečlivě vybrané případy, u nichž selhaly optimalizované farmakologické postupy.<sup>4</sup>

### *Chronické srdeční selhání*

V managementu chronického srdečního selhání má diuretická terapie aktuálně své místo v udržení euvolemie a zmírnění symptomů srdečního selhání při použití nejnižší účinné dávky s vědomím, že diuretika poskytují především symptomatickou úlevu, nikoli modifikaci onemocnění.<sup>3,4</sup> Volba kličkového diuretika a dávkování představují zásadní otázky v managementu chronického srdečního selhání. Furosemid zůstává nejčastěji používaným diuretickým přípravkem.<sup>18</sup> Jako možná alternativa se jevil již výše zmíněný torsemid pro svou předvídatelnější biologickou dostupnost a delší poločas, avšak rozsáhlá randomizovaná studie TRANSFORM-HF neprokázala mezi torsemidem a furosemidem rozdíl v celkové mortalitě ani v počtu rehospitalizací.<sup>18</sup>

Je doporučeno začít s nízkou dávkou a titrovat podle hmotnosti a symptomů. Po dosažení euvolemie je vhodné pokusit se dávku snížit, aby se minimalizovaly nežádoucí účinky. Zároveň pro zmírnění rebound fenoménu je doporučeno denní dávku pokud možno rozdělit na více menších dávek.

### **Využití animálního modelu při studiu srdečního selhání**

Většina klinických dat o použití kličkových diuretik u CHSS vychází ze studií, které neměly charakter prospektivních randomizovaných klinických studií. Je to právě díky jejich výraznému symptomatickému přínosu, který neumožňuje randomizaci při akutní dekompenzaci srdečního selhání z etického hlediska. A právě v tomto kontextu může posloužit základní výzkum využívající animální modely srdečního selhání. Jedním z vhodných modelů je využití malých hlodavců – potkanů či myši, umožňujících provádět studie s dostatečným počtem a statistickou silou daných výsledků. Tyto modely byly tradičně využívány především pro zkoumání patofyziologických mechanismů srdečního selhání, případně jeho léčby. Nicméně s narůstající prevalencí srdečního selhání se stále větší počet výzkumných skupin věnuje translačnímu výzkumu s použitím celé škály farmakoterapie srdečního selhání, včetně diuretické terapie.

## Studie s využitím animálních modelů

V oblasti animálních modelů srdečního selhání s použitím diuretické terapie byly provedeny studie, jejichž cílem bylo poukázat na mortalitní efekt furosemidu.<sup>19</sup> Za zmínku stojí studie na modelu srdečního selhání na podkladě infarktu myokardu navozeného podvazem levé koronární tepny u osmítýdenních samců potkanů kmene Wistar.<sup>20</sup> Studie byla rozdělena na dvě fáze, kdy v první byl porovnáván účinek léčby furosemidem s placebem. V intervenované skupině dostávali potkani standardní dávku diuretika (10 mg/kg/den) rozpuštěného v pitné vodě. Výsledkem této studie pak paradoxně bylo zhoršené přežívání v léčené skupině. Autoři výsledky vysvětlují negativním vlivem diuretické terapie na neurohumorální regulaci, konkrétně zvýšenou aktivací renin-angiotenzin-aldosteronového systému. Nicméně zajímavým výsledkem zůstává fáze 2 této studie, která srovnávala přidání inhibitoru angiotenzin konvertujícího enzymu (ACEI) k terapii furosemidem. Tato fáze jasně dokázala mortalitní benefit kombinované terapie a do jisté míry prokázala ovlivnitelnost negativní neurohumorální aktivity.<sup>20</sup> Další studie využívající animální modely srdečního selhání na podkladě IM, myokarditidy či chlopenních vad poskytují výsledky v souladu s předchozími studiemi i s klinickou praxí.<sup>21,22</sup>

## Model ACF

Při interpretaci výsledků animálních studií se však setkáváme s podstatným faktorem výrazně modulujícím výsledky dané studie, a to správnou volbou animálního modelu. Existují animální modely srdečního selhání se sníženou ejekční frakcí, avšak bez rozvoje kongesce.<sup>23</sup> Většina prací volí model srdečního selhání navozený IM (konkrétně podvazem levé koronární tepny), model, který i když by se mohl na podkladě etiopatologického mechanismu zdát jako vhodný, u zvířat simuluje převážně projevy nízkého srdečního výdeje než plně vyjádřené kongesce. A právě stupeň kongesce se zdá být jedním z hlavních predikujících faktorů dlouhodobé i krátkodobé mortality. Jako vhodnější z tohoto pohledu, ale ve studiích málo používaný se jeví model srdečního selhání na podkladě aortokavální píštěle (ACF). Jedná se o model s punkčním vytvořením aortokaválního zkratu, v důsledku čehož dochází k objemovému přetížení srdce. Výsledkem je srdeční selhání s poklesem ejekční frakce (EF) do ekvivalentní úrovně srdečního selhání s mírně sníženou EF (HFmrEF) (pokles EF o 10–15 %) s projevy objemné pravostranné i levostranné kongesce s přibýváním na váze, otoky a echokardiografickou dilatací duté žíly.<sup>24,25</sup>

## Závěr

Diuretická terapie furosemidem zůstává nadále základním kamenem symptomatické léčby srdečního selhání, a to jak v akutním, tak v chronickém stadiu. Jejich hlavním přínosem je rychlá úleva od projevů kongesce a zlepšení tolerance zátěže, bez doposud přesvědčivých průkazů ovlivnění dlouhodobé prognózy. Klíčovým principem je individualizace terapie – od volby přípravku a způsobu

podání přes titraci dávky až po využití sekvenční blokady nefronu v případech rezistence. Moderní studie (DOSE, ADVOR, CLOROTIC) potvrdily význam optimalizované diuretické strategie, zatímco práce jako CARRESS-HF poukázaly na limity invazivních metod. Guidelines ESC zdůrazňují cílené dosažení euvolemie, pravidelné hodnocení efektu a bezpečnosti léčby a co nejnižší účinnou udržovací dávku v chronické fázi. V oblasti animálního výzkumu jsou výsledky studií do značné míry v souladu s daty z humánní medicíny, nicméně další studie využívající vhodné modely srdečního selhání jsou stále zapotřebí.

### Prohlášení autora o možném střetu zájmů

Autor nemá finanční střet zájmů.

### Financování

Článek byl financován pomocí grantu AZV nr. NU23J-02-00015.

### Prohlášení autora o etických aspektech publikace

Článek byl napsán v souladu s Helsinskou deklarací.

## Literatura

1. Tsao CW, Aday AW, Almarzooq ZI, et al. Heart Disease and Stroke Statistics – 2023 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation* 2023;147:e93–e621.
2. Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR. Srdeční selhání v ČR. Online. Dostupné z: <https://www.nzip.cz/clanek/1668-srdecni-selhani-v-cr>. [citováno 2024-04-28].
3. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2023 Focused Update of the 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2023;44:3627–3639. [erratum in *Eur Heart J* 2024;45:53.]
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:3599–3726. [erratum in *Eur Heart J* 2021;42:4901.]
5. Konstam MA, Gheorghide M, Burnett JC Jr, et al. Effects of Oral Tolvaptan in Patients Hospitalized for Worsening Heart Failure: The EVEREST Outcome Trial. *JAMA* 2007;297:1319–1331.
6. Mullens W, Damman K, Harjola VP, et al. The use of diuretics in heart failure with congestion – a position statement from the Heart Failure Association of the European Society of Cardiology. *Eur J Heart Fail* 2019;21:137–155.
7. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic Therapy for Patients With Heart Failure: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178–1195.
8. Pickkers P, Dormans TP, Russel FG, et al. Direct vascular effects of furosemide in humans. *Circulation* 1997;96:1847–1852.
9. Testani JM, Chen J, McCauley BD, et al. Potential Effects of Aggressive Decongestion During the Treatment of Decompensated Heart Failure on Renal Function and Survival. *J Am Coll Cardiol* 2010;56:1759–1765.
10. Cox ZL, Rao VS, Ivey-Miranda JB, et al. Compensatory post-diuretic renal sodium reabsorption is not a dominant mechanism of diuretic resistance in acute heart failure. *Eur Heart J* 2021;42:4468–4477.
11. 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.
12. Gupta R, Testani J, Collins S. Diuretic resistance in heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2019;16:57–66.
13. Felker GM, Ellison DH, Mullens W, et al. Diuretic therapy for patients with heart failure: JACC state-of-the-art review. *J Am Coll Cardiol* 2020;75:1178–1195.

14. Trullàs JC, Morales-Rull JL, Casado J, et al. Combining loop with thiazide diuretics for decompensated heart failure: the CLOROTIC trial. *Eur Heart J* 2023;44:411–421.
15. Mullens W, Dauw J, Martens P, et al. Acetazolamide in Acute Decompensated Heart Failure with Volume Overload. *N Engl J Med* 2022;387:1185–1195.
16. Bhatt PR, McNeely EB, Lin TE, et al. Review of Tolvaptan's pharmacokinetic and pharmacodynamic properties and drug interactions. *J Clin Med* 2014;3:1276–1290.
17. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in Decompensated Heart Failure with Cardiorenal Syndrome. *N Engl J Med* 2012;367:2296–2304.
18. Mentz RJ, Greene SJ, Ambrosy AP, et al. Torsemide Compared With Furosemide for Management of Heart Failure: The TRANSFORM-HF Randomized Trial. *JAMA* 2023;329:214–223.
19. Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Fundam Clin Pharmacol* 2011;25:115–121.
20. Rokutan H, Suckow C, von Haehling S, et al. Furosemide induces mortality in a rat model of chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2012;160:20–25.
21. Pfeffer MA, Pfeffer JM, Steinberg C, Finn P. Survival after an experimental myocardial infarction: beneficial effects of long-term therapy with captopril. *Circulation* 1985;72:406–412.
22. Houser SR, Margulies KB, Murphy AM, et al. Animal models of heart failure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circ Res* 2012;111:131–150.
23. Abassi Z, Goltsman I, Karram T, et al. Aortocaval fistula in rat: a unique model of volume-overload congestive heart failure and cardiac hypertrophy. *J Biomed Biotechnol* 2011;2011:729497.
24. Kala P, Gawrys O, Miklovič M, et al. Endothelin type A receptor blockade attenuates aorto-caval fistula-induced heart failure in rats with angiotensin II-dependent hypertension. *J Hypertens* 2023;41:99–114.
25. Melenovsky V, Skaroupkova P, Benes J, et al. The course of heart failure development and mortality in rats with volume overload due to aorto-caval fistula. *Kidney Blood Press Res* 2012;35:167–173.