



Rétention hydrosodée réfractaire aux diurétiques chez l'insuffisant cardiaque

Le protocole diurétique de l'étude CARRESS-HF

*Didier Bresson, Centre Hospitalier de Mulhouse - didier.bresson@ch-mulhouse.fr
Eric Bonnefoy Cudraz, CHU de Lyon - Bron - eric.bonnefoy-cudraz@adm.univ-lyon1.fr*

L'insuffisance cardiaque (IC) constitue un problème important de santé publique dans le monde occidental. C'est l'une des causes les plus communes d'hospitalisation pour les personnes de plus de 70 ans.

L'hypervolémie est présente chez les 2/3 des insuffisants cardiaques symptomatiques. La rétention hydrosodée est difficile à traiter. Le protocole diurétique de l'étude CARRESS-HF : une stratégie diurétique pas-à-pas pour guider la décongestion.

La rétention hydrosodée un problème récurrent

La plupart des hospitalisations pour insuffisance cardiaque sont dues à une surcharge volumique.^{1,2} C'est l'une des causes les plus communes d'hospitalisation pour les personnes de plus de 70 ans.^{1,3} Même en l'absence d'œdème, une hypervolémie est présente chez les 2/3 des insuffisants cardiaques symptomatiques.⁴ La rétention hydrosodée est difficile à traiter. Plus de la moitié des patients qui sortent de l'hôpital ont un poids identique ou supérieur à celui d'entrée.⁵ La persistance de la rétention hydrosodée contribue à ce que près d'un tiers des patients hospitalisés soient ré-hospitalisés dans le mois qui suit leur sortie.⁶

Il est donc logique que les guidelines européennes sur l'insuffisance cardiaque chronique recommandent de faire de la rétention hydrosodée une cible prioritaire de traitement.⁷

Les diurétiques sont le principal instrument dont nous disposons pour cela. Ils sont prescrits chez près de 90% des patients.² Leur réputation est ambivalente. D'un côté, leur efficacité pour lutter contre la rétention hydrosodée est bien établie. D'un autre, leurs effets paraissent s'éroder avec le temps et avec l'évolution de l'insuffisance cardiaque, une réduction d'efficacité qualifiée de tolérance ou résistance aux diurétiques.

Les diurétiques ont aussi été associés dans des études d'observation à une surmortalité. Cette donnée doit être relativisée. La présence d'une hypervolémie est un mar-

queur puissant de mortalité à moyen terme.⁴ Il en est de même pour la persistance de pressions de remplissage gauche ou droites élevées au décours d'une hospitalisation.⁸ Chez l'insuffisant cardiaque, avec la diminution des capacités de l'autorégulation rénale, la pression veineuse centrale (PVC) devient un élément essentiel de la filtration glomérulaire : une PVC haute est associée à une insuffisance rénale. Cette dernière altère la sensibilité aux diurétiques et représente également un puissant marqueur de mortalité chez l'insuffisant cardiaque.⁹

Les diurétiques ont un rôle central dans le traitement des patients en insuffisance cardiaque avec une rétention hydrosodée et de fait sont une classe I dans les recommandations européennes pour le traitement de l'insuffisance cardiaque. Cependant, on dispose de très peu de données solides pour guider leur utilisation en pratique. Aussi, le niveau d'évidence pour l'utilisation des diurétiques est limité à une opinion d'expert.⁷

C'est pourquoi, le protocole diurétique présenté et évalué dans l'étude CARRESS représente une réelle avancée.¹⁰ Dans cette étude randomisée, une stratégie diurétique décrite très précisément a été comparée à l'ultrafiltration.

Cette dernière a longtemps fait figure de référence, offrant une méthode exceptionnellement efficace et sûre de soustraction d'eau et de sel chez les patients en insuffisance cardiaque avancée en rétention hydrosodée.

Protocole CARRESS : une stratégie diurétique rigoureuse et reproductible

La stratégie pharmacologique de l'étude CARRESS s'appuie sur 4 piliers :

- un objectif de diurèse journalier. Il est fixé entre 3 et 5 litres par 24 heures ;
- une base de furosémide avec des informations très précises sur la façon de l'utiliser ;
- l'introduction de deux types de compléments si la diurèse journalière est insuffisante : un thiazidique et éventuellement une amine à faible dose : soit dopamine, soit dobutamine ;

LE POINT SUR...

- un protocole d'ajustement sur une période de 4 jours. Il indique les doses de furosémide, quand introduire un thiazidique. Rien n'est laissé au hasard.

Les objectifs de diurèse

Une particularité du protocole pharmacologique de CARRESS est de fixer a priori un objectif de diurèse. Ce n'est pas ce qui avait été fait dans les études précédentes sur les diurétiques.¹¹ Dans ces travaux, les modalités d'utilisation des diurétiques étaient peu précises et la diurèse constituait plutôt un critère de jugement qu'un objectif chiffré. Le volume de diurèse proposé dans CARRESS (125-210 ml/h) est élevé mais correspond bien à ce que l'on escompte chez un patient en rétention hydrosodée à qui on espère faire perdre un surpoids important.

La base de furosémide

Le furosémide est utilisé par voie intraveineuse continue. Un bolus précède toujours l'administration IV continue. Le furosémide est prescrit selon 4 niveaux croissants :

- A 40 mg IV bolus et 5 mg/h
- B 80 mg IV bolus et 10 mg/h
- C 80 mg IV bolus et 20 mg/h
- D 80 mg IV bolus et 30 mg/h

Lors du début de traitement, le niveau initial est choisi en fonction de la quantité de furosémide que prend le patient per os ou IV sur la base de 4 intervalles : < 80 mg; 81-160 mg; 161-240 mg; >240 mg. A chacun de ces intervalles correspond un des niveaux décrits précédemment (A, B, C ou D).

Les compléments

Deux types de compléments sont utilisables. D'abord un diurétique thiazidique est mis en place systématiquement dès le niveau B. La dose est doublée pour les niveaux C et D. Le protocole propose la metolazone, un diurétique thiazidique peu utilisé en France.

L'autre complément est une amine, dobutamine ou dopamine. Elle est possible pour les niveaux B-D.

La dose est faible et fixe (Dopamine ou dobutamine à 2 µg/kg/min). Elle n'est pas systématique et son indication est laissée à l'appréciation du médecin. Certaines caractéristiques cliniques balisent la prescription de l'amine : PA systolique < 110 mmHg et FE < 40 %, dysfonction systolique du cœur droit. A noter qu'il est aussi possible d'introduire du nitroprussiate si la PA systolique est > 120 mmHg et si le patient a des symptômes cliniques sévères de congestion pulmonaire. Ce dernier médicament est très utilisé aux Etats Unis mais peu en France.

Le protocole d'ajustement

C'est une démarche d'ajustement dynamique sur une période de 96 heures. Il encadre le changement de niveau en fonction de l'évolution de la diurèse. Les balises sont là encore précises : 3-5 L/24H de diurèse. En dessous de 3L on passe au niveau supérieur ou on rajoute une amine en complément ; au-dessus de 5L on peut ne rien changer ou retirer l'amine ou encore diminuer d'un niveau ; entre 3 et 5 L on ne change rien.

Zoom sur les choix de CARRESS

Ce protocole est remarquable à deux titres. D'abord il s'appuie sur les données classiques, bien décrites de la pharmacologie des diurétiques. Ses choix et sa dynamique correspondent aux recommandations pour une utilisation optimale du furosémide et d'un thiazidique.

Cette démarche s'est imposée aux concepteurs de CARRESS dans la mesure où il n'existe pas de données cliniques robustes qui valident l'utilisation des diurétiques dans l'insuffisance cardiaque avancée. Pour avoir la stratégie diurétique la moins discutable possible, il était nécessaire de s'appuyer sur les bases robustes de la pharmacologie des diurétiques.

C'est pourquoi, pour notre pratique, il est intéressant de regarder de plus près les éléments qui sous-tendent les choix du protocole CARRESS.

Pourquoi 3 à 5 L comme borne haute et basse d'une bonne réponse aux diurétiques ?

C'est sans doute la partie la plus arbitraire du protocole. Il n'y a en effet pas de rationnel particulier à fixer un objectif de diurèse de cet ordre. Cette diurèse représente une perte sodée d'environ 300 meq chez un insuffisant cardiaque.

L'explication est à chercher du côté de l'ultrafiltration, le comparateur de l'étude. Elle a été fixée per protocole à 200 ml/H. Cela correspond à un volume journalier de près de 5 L. C'est d'ailleurs un maximum pour une ultrafiltration non adaptée dans la mesure où la mobilisation du secteur interstitiel diminue avec le temps.

Pourquoi le furosémide par voie IV continue ?

Le furosémide est le diurétique de l'anse le plus utilisé. En dehors d'un coût faible, il n'a pas d'avantage particulier par rapport aux autres diurétiques de l'anse : le bumétamide et le torsémide. Au contraire, per os la biodisponi-

bilité du furosémide est incertaine, de 10 à 100% quand celle du bumétamide et du torsémide est plus prévisible (environ 80%). Des travaux anciens ont montré que le torsémide réduisait le risque de réhospitalisation par rapport au furosémide.¹²

Quand l'objectif est d'avoir une action rapide, les diurétiques de l'anse et la voie intraveineuse sont indispensables. Avec la voie intraveineuse, les problèmes de biodisponibilité ne se posent plus. La réponse en diurèse à des concentrations croissantes de diurétiques de l'anse a la forme d'une sigmoïde. Pour avoir un effet significatif, il faut atteindre des concentrations dans l'anse de Henlé proches du plateau de la sigmoïde. Chez l'insuffisant cardiaque, la réponse est atténuée et demande des doses de furosémide plus élevées (le plateau est déplacé vers le bas et la droite). L'administration intraveineuse continue permet d'obtenir des concentrations élevées et stables dans le tubule.

Dans l'étude DOSE la voie intraveineuse continue n'a pas montré de bénéfice significatif par rapport à l'administration discontinue intraveineuse de doses journalières identiques de furosémide.¹¹ Elle n'a pas non plus montré de supériorité.

La stratégie d'utilisation du furosémide dans CARRESS est donc parfaitement valide.

Les bolus intraveineux avant chaque changement de niveau sont nécessaires pour obtenir rapidement les concentrations sériques recherchées. En leur absence, si on augmente simplement la vitesse du pousse-seringue pour changer de niveau et délivrer 10 mg/H de furosémide de plus, il faut de 6 à 20 heures pour atteindre les concentrations stables recherchées.¹³

CARRESS et la résistance aux diurétiques

Un patient insuffisant cardiaque avec une rétention hydrosodée importante est très probablement en situation de résistance aux diurétiques. Cette notion est cependant floue et n'a pas de définition précise, universellement acceptée.

La stratégie pharmacologique de CARESS est organisée pour contourner les différentes modalités connues de résistance aux diurétiques.

Quelle est la bonne dose de furosémide ?

La forme la plus commune de résistance est une concentration insuffisante de furosémide dans le tubule. L'effet diurétique du furosémide dépend de la concentration du médicament dans le tubule et n'apparaît qu'à partir d'un seuil en dessous duquel il n'y a pas de réponse. L'effet augmente jusqu'à un seuil supé-

rieur à partir duquel il n'y a plus d'augmentation de l'effet diurétique avec l'augmentation des concentrations. L'insuffisance cardiaque et l'insuffisance rénale réduisent les concentrations de furosémide parvenant au tubule. En augmentant par étape les doses de furosémide en fonction de la réponse en diurèse, le protocole CARRESS permet de s'assurer que cette cause classique de résistance apparente n'est pas responsable de la faible diurèse. Il évite aussi d'administrer des doses excessivement élevées qui seraient au-delà du seuil supérieur avec un risque de toxicité accru.

Une autre cause de résistance par concentration insuffisante dans le tubule est le phénomène de rebond. Il s'agit d'une augmentation rapide et importante de la réabsorption sodée quand les concentrations de diurétiques diminuent en-deçà du seuil inférieur. Cela peut survenir lorsque les doses administrées par voie veineuse ou per os sont trop espacées. Lorsque les patients ont un régime excessivement sodé, ce phénomène peut induire une rétention sodée plus importante que la perte induite par le diurétique.

Le protocole CARRESS en administrant le furosémide par voie intraveineuse continue s'affranchit aussi de cette limite. L'approche progressive et rigoureuse dans l'administration du furosémide permet de trouver la dose adaptée à chaque patient.

Pourquoi un thiazidique ?

Une deuxième cause de résistance est appelée "braking phenomenon". C'est un coup de frein à l'excrétion sodée qui relève de deux mécanismes. Le premier apparaît quand la volémie efficace ou la pression artérielle est réduite conduisant à une activation des mécanismes hormonaux d'adaptation et une diminution de la filtration glomérulaire. L'autre résulte d'une hypertrophie et d'une hyperactivité adaptative des cellules épithéliales du tubule distal conduisant à une réabsorption accrue de sodium. Elle est plutôt observée lors d'une administration chronique de diurétiques. Les patients insuffisants cardiaques avec une rétention hydrosodée ont souvent une longue histoire de prise de diurétiques : ce que l'on gagne d'un côté avec le furosémide est alors réabsorbé plus loin avec un effet nul sur l'excrétion sodée.

Le protocole diurétique de CARRESS contrecarre ces deux mécanismes en associant un diurétique thiazidique de façon systématique dès le niveau B et en proposant de faibles doses de dobutamine ou dopamine si l'objectif de diurèse n'est malgré tout pas atteint.

Les thiazidiques bloquent les sites du tubule distal où se fait la réabsorption de sodium. L'association d'un thiazidique à un diurétique de l'anse a un effet synergique sur la diurèse et la perte sodée.

Le protocole CARRESS utilise la metolazone. L'hydrochlorothiazide, que nous connaissons bien en France, a un profil pharmacologique plus favorable. Il est absorbé plus rapidement et de façon plus prévisible que la metolazone. L'hydrochlorothiazide est donné en une ou deux prises par jour. C'est donc l'hydrochlorothiazide qui est présenté dans le tableau avec des doses équivalentes à celle de la metolazone. Théoriquement, il faut adapter la dose de thiazidique à la fonction rénale. Lors d'une insuffisance rénale modérée comme on en rencontre fréquemment chez l'insuffisant cardiaque, il faudrait utiliser des doses plus élevées, de l'ordre de 50 à 100 mg/j.

Cependant, un message d'alerte : **les effets secondaires de cette association sont potentiellement sévères**. Une hyperdiurèse peut survenir et entraîner une hypovolémie et une hypotension. Comme ces diurétiques bloquent aussi la réabsorption de potassium, une hypokaliémie brutale et sévère peut aussi apparaître avec son cortège de complications. Une surveillance étroite clinique et biologique, plutôt en unité de surveillance continue ou en soins intensifs peut être justifiée si l'on souhaite maintenir le niveau de diurèse très élevé qu'induit l'association furosémide-thiazidique. Dans le cadre du relais per os, le maintien de cette association n'est pas systématique et doit faire l'objet d'une surveillance biologique et clinique.

Pourquoi une amine ?

L'utilisation de faibles doses de dobutamine ou surtout de dopamine pour induire et entretenir une diurèse chez l'insuffisant cardiaque est une pratique ancienne. Le rationnel de cet usage est comme pour la plupart des stratégies diurétiques, plus fondé sur la pharmacologie que sur des données cliniques solides.

Elle est particulièrement intéressante dès lors qu'existe une insuffisance rénale à la quelle contribue une réduction de débit ou de la pression artérielle. Ces faibles doses d'amine augmentent le flux sanguin rénal et la filtration glomérulaire chez l'insuffisant cardiaque.^{14,15} Leur innocuité est incertaine. Les quelques études qui ont évalué leur effet n'ont pas retrouvé d'effets indésirables.¹⁶ En revanche, leur association à de faibles doses de diurétiques permet une diurèse équivalente à celle obtenue avec de fortes doses de diurétiques, et ce sans altération de la fonction rénale.

Quelle place pour les anti-aldostérones ?

Les antialdostérones ne sont pas mentionnées dans le protocole CARRESS mais leur prescription est de toute façon recommandée en cas d'insuffisance cardiaque congestive.⁷

L'effet diurétique des antialdostérones est assez modeste. Il peut être anticipé sur les données d'un ionogramme urinaire. Si les concentrations de sodium et de potassium urinaires sont basses, l'effet d'un antialdostérone sera modeste. En revanche, une concentration urinaire en sodium très faible avec une concentration en potassium élevée, indique un échange de sodium (réabsorbé) contre du potassium (excrété) au niveau du tube distal. On peut alors penser qu'un blocage de ce mécanisme par un antialdostérone entrainera une augmentation de la natriurèse et la correction d'une éventuelle hypokaliémie. Aucune recommandation spécifique n'était faite pour les IEC, les bêta-bloquants et la digoxine en dehors d'ajuster leur dose à la fonction rénale le cas échéant.

II Quel relais per os ?

Au-delà du traitement initial de l'insuffisance cardiaque aiguë décompensée, une fois atteint le « poids sec », quel relais diurétique per os envisager ? Les autres études récentes portant sur les stratégies de gestion des diurétiques ne sont pas plus informatives.^{11,17} Les recommandations européennes insistent sur la nécessité de suivre les posologies les plus faibles, suffisantes au maintien du poids sec et à l'absence de dyspnée ou d'œdème. Ces doses vont de pair avec une restriction hydro-sodée (2g de sel, 2L d'eau) même si cette pratique n'est pas soutenue par un haut niveau de preuve.⁷ En fait, il faut se souvenir de deux aspects fondamentaux évoqués plus haut : les diurétiques de l'anse ont un effet dose-dépendant. Leur effet natriurétique dépend de la quantité de diurétique qui rejoint le site d'action intra-luminal de l'anse de Henlé. D'autre part la relation dose-réponse est infléchiée vers le bas et la droite chez l'insuffisant cardiaque, qui signifie un effet natriurétique retardé et plus faible pour une même dose.^{18,19}

Ainsi en l'absence de stratégie validée, une approche pragmatique est d'augmenter les posologies de diurétiques par rapport aux doses antérieures. Des doses très élevées de furosémide ont été décrites chez des patients présentant une congestion persistante.²⁰ Les prises pourront être réparties sur le nyctémère, pour lutter contre la réabsorption sodée compensatrice post-diurétique.²¹ Le bumétamide et le torsémide ont une biodisponibilité plus stable et prévisible que le furosémide. Mais il n'y a pas d'étude récente qui permette de les privilégier.

La combinaison des 3 classes de diurétiques pourra être envisagée : diurétique de l'anse, thiazidiques ou épargneurs potassiques. Cette association est à même de limiter le « braking phenomenon ». En notant que si elle est élégante au regard de la pharmacologie et efficace en pratique, elle a peu été étudiée chez l'homme.²²

Les épargneurs potassiques à privilégier sont la spironolactone ou l'éplérénone, plutôt que l'amiloride ou le triamtèrene.⁷ Changer de diurétique de l'anse ne semble pas avoir d'intérêt (même effet à dose équivalente).²³ Une difficulté est que l'état d'hydratation d'un insuffisant cardiaque n'est pas stable dans le temps avec des variations de l'effet des diurétiques. Les complications associées aux associations diurétiques à fortes doses peuvent se développer rapidement et être très sévères. Une surveillance rapprochée et systématique doit être mise en place. Dans cet esprit, le relais per os de sortie sera impérativement intégré à une démarche plus large :

- vérifier l'absence de congestion résiduelle, facteur de réhospitalisation ;²⁴
- éduquer le patient à la surveillance du poids, à l'ajustement de ses doses de diurétiques selon les symptômes et au régime hydro-sodé ;
- vérifier que les doses de bêta-bloquants/IEC-ARAII sont optimisées.

Le protocole diurétique de CARRESS, pour qui ?

Si l'on se réfère à l'étude qui l'a validé, le protocole diurétique de l'étude CARRESS est applicable à des patients adultes hospitalisés pour une insuffisance cardiaque congestive (œdèmes périphériques, épanchement pleural, œdème interstitiel, turgescence jugulaire). Ces patients avaient aussi une dégradation récente de leur fonction rénale (augmentation de 27 µmoles de créatinine par rapport à leur valeur de base) concomitante d'un traitement diurétique déjà en place ou introduit récemment. Les patients avec une fonction rénale très dégradée (créatinine >320 µmole/L) ou hypotendus (PAS <90 mmHg) n'ont pas été inclus. Chez ces patients, cette

stratégie diurétique était associée à une amélioration de la fonction rénale, une diurèse quotidienne de 3 L en moyenne et à une perte de poids de près de 5.5 kg en 4 jours.

Il existait aussi une amélioration fonctionnelle nette. Les complications ont été peu fréquentes pour une population aussi sévère : aggravation de l'insuffisance rénale pour 15%, troubles électrolytiques chez seulement 3%, pneumonie ou sepsis chez 10%. Les doses élevées de diurétiques ont été incriminées comme responsables chez l'insuffisant cardiaque d'une dégradation de la fonction rénale voire d'une surmortalité.²⁵ Cette notion est très discutée. Des travaux récents montrent que si l'altération de la fonction rénale est transitoire et associée à des critères d'hémoconcentration (hématocrite ou protidémie plus élevées), le pronostic des patients est en fait meilleur que ceux dont la fonction rénale est restée stable sans hémoconcentration.^{26,27} Ils montrent aussi que les doses les plus élevées de diurétiques se rencontrent chez les patients avec le plus de comorbidités, dont l'insuffisance rénale. Cette dernière est un puissant marqueur de mortalité chez l'insuffisant cardiaque. Elle impose aussi des doses plus élevées de furosémide pour obtenir le même effet diurétique. L'étude DOSE citée plus haut comparait aussi une dose dite faible à une dose élevée de furosémide. La dose élevée était supérieure en termes de diminution du poids et de réduction de la rétention hydrosodée au prix d'une augmentation transitoire de l'urée. Le paradigme actuel est donc de se donner les moyens pharmacologiques pour obtenir la correction des symptômes congestifs et de la rétention hydrosodée même au prix d'une dégradation transitoire apparente de la fonction rénale.²⁸ Cette stratégie est associée à une réduction des hospitalisations et probablement une réduction de la mortalité.^{29,30}

On notera enfin que l'étude a rappelé le pronostic effroyable de l'insuffisance cardiaque sévère avec une mortalité à 60 jours de 14% et un taux de réhospitalisation de 40% dont près de la moitié pour une autre cause que de l'insuffisance cardiaque.

PROTOCOLE DIURÉTIQUE DE L'ÉTUDE CARRESS-HFUN NOUVEAU STANDARD POUR L'UTILISATION DES DIURÉTIQUES

Dose actuelle		→ Dose suggérée			
PALIER	Furosémide en place	Furosémide à prescrire IV et PSE		[HCZ] à prescrire	
A	< 80 mg	40 mg IV bolus ET 5 mg/h		0	
B	81-160 mg	80 mg IV bolus ET 10 mg/h		25 mg	
C	161-240 mg	80 mg IV bolus ET 20 mg/h		50 mg	
D	>240 mg	80 mg IV bolus ET 30 mg/h		50 mg	
CPT	... Dobutamine à 2 µg/kg/min si PA syst<110 mmHg ET FE<40 % ou dysfonction systolique du cœur droit ... Nitroprusside possible si PA syst > 120 mmHg ET symptômes cliniques sévères				
	Admission	24 heures	48 heures	72 heures	96 heures
DIURESE < 3L	Voir le tableau pour l'initiation	Palier sup	Palier sup ± complément	Palier sup ± complément	Palier sup ± complément
DIURESE 3-5 L	Prescription identique	Prescription identique	Prescription identique	Prescription identique	Prescription identique
DIURESE > 5L	Diminution possible ou compensation	Diminution possible ou compensation	Diminution possible ou compensation	Diminution possible ou compensation	Diminution possible ou compensation

II Conclusions

Avec l'étude CARRESS, nous disposons maintenant d'une stratégie diurétique à la fois efficace et sûre. Elle permet une standardisation de l'administration des diurétiques dans un domaine, l'insuffisance cardiaque sévère avec rétention hydrosodée, où les recommandations pratiques manquent cruellement. Les données pharmacologiques sur lesquelles s'appuie le protocole CARRESS sont valides pour toutes les situations d'insuffisance cardiaque nécessitant la

prescription de diurétiques. Il s'agit tout particulièrement de la définition a priori d'objectifs journaliers de diurèse, l'augmentation des doses pour atteindre ces objectifs, et l'ajout d'un thiazidique. Leur mise en forme dans le cadre d'un protocole est précieuse. En présentant un protocole très structuré de prescription diurétique, l'étude CARRESS permet aussi de mieux préciser la notion de résistance aux diurétiques et ouvre des perspectives de dialogue avec la néphrologie pour la prise en charge de ces patients.

RÉFÉRENCES

1. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2011;123(4):e18-e209. doi:10.1161/CIR.0b013e3182009701.
2. Adams KF Jr, Fonarow GC, Emerman CL, et al. Characteristics and outcomes of patients hospitalized for heart failure in the United States: rationale, design, and preliminary observations from the first 100,000 cases in the Acute Decompensated Heart Failure National Registry (ADHERE). *Am Heart J*. 2005;149(2):209-216. doi:10.1016/j.ahj.2004.08.005.
3. Jong P, Vowinkel E, Liu PP, Gong Y, Tu JV. Prognosis and determinants of survival in patients newly hospitalized for heart failure: a population-based study. *Arch Intern Med*. 2002;162(15):1689-1694.
4. Androne A-S, Katz SD, Lund L, et al. Hemodilution is common in patients with advanced heart failure. *Circulation*. 2003;107(2):226-229.
5. Gheorghiade M, Filippatos G. Reassessing treatment of acute heart failure syndromes: the ADHERE registry. 2005;B13-19.
6. Gheorghiade M, Abraham WT, Albert NM, et al. Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA J Am Med Assoc*. 2006;296(18):2217-2226. doi:10.1001/jama.296.18.2217.
7. McMurray JJV, Adamopoulos S, Anker SD, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J*. 2012. doi:10.1093/eurheartj/ehs104.
8. Steimle AE, Stevenson LW, Chelmsky-Fallick C, et al. Sustained hemodynamic efficacy of therapy tailored to reduce filling pressures in survivors with advanced heart failure. *Circulation*. 1997;96(4):1165-1172.
9. Mullens W, Abrahams Z, Francis GS, et al. Importance of venous congestion for worsening of renal function in advanced decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2009;53(7):589-596. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.068.
10. Bart BA, Goldsmith SR, Lee KL, et al. Ultrafiltration in decompensated heart failure with cardiorenal syndrome. *N Engl J Med*. 2012;367(24):2296-2304. doi:10.1056/NEJMoa1210357.
11. Felker GM, Lee KL, Bull DA, et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N Engl J Med*. 2011;364(9):797-805. doi:10.1056/NEJMoa1005419.
12. Wargo KA, Banta WM. A comprehensive review of the loop diuretics: should furosemide be first line? *Ann Pharmacother*. 2009;43(11):1836-1847. doi:10.1345/aph.1M177.
13. Brater DC. Diuretic therapy. *N Engl J Med*. 1998;339(6):387-395. doi:10.1056/NEJM199808063390607.
14. Ungar A, Fumagalli S, Marini M, et al. Renal, but not systemic, hemodynamic effects of dopamine are influenced by the severity of congestive heart failure. *Crit Care Med*. 2004;32(5):1125-1129.
15. Elkayam U, Ng TMH, Hatamizadeh P, Janmohamed M, Mehra A. Renal Vasodilatory Action of Dopamine in Patients With Heart Failure: Magnitude of Effect and Site of Action. *Circulation*. 2008;117(2):200-205. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.737106.
16. Giamouzis G, Butler J, Starling RC, et al. Impact of dopamine infusion on renal function in hospitalized heart failure patients: results of the Dopamine in Acute Decompensated Heart Failure (DAD-HF) Trial. *J Card Fail*. 2010;16(12):922-930. doi:10.1016/j.cardfail.2010.07.246.
17. Costanzo MR, Guglin ME, Saltzberg MT, et al. Ultrafiltration versus intravenous diuretics for patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49(6):675-683. doi:10.1016/j.jacc.2006.07.073.
18. Michael Felker G. Diuretic management in heart failure. *Congest Heart Fail Greenwich Conn*. 2010;16 Suppl 1:S68-72. doi:10.1111/j.1751-7133.2010.00172.x.
19. Brater DC, Day B, Burdette A, Anderson S. Bumetanide and furosemide in heart failure. *Kidney Int*. 1984;26(2):183-189.
20. Gerlag PG, van Meijel JJ. High-dose furosemide in the treatment of refractory congestive heart failure. *Arch Intern Med*. 1988;148(2):286-291.
21. Ellison DH. Diuretic resistance: physiology and therapeutics. *Semin Nephrol*. 1999;19(6):581-597.
22. Fliser D, Schröter M, Neubeck M, Ritz E. Coadministration of thiazides increases the efficacy of loop diuretics even in patients with advanced renal failure. *Kidney Int*. 1994;46(2):482-488.
23. Voelker JR, Cartwright-Brown D, Anderson S, et al. Comparison of loop diuretics in patients with chronic renal insufficiency. *Kidney Int*. 1987;32(4):572-578.
24. Fonarow GC, Yancy CW, Heywood JT, ADHERE Scientific Advisory Committee, Study Group, and Investigators. Adherence to heart failure quality-of-care indicators in US hospitals: analysis of the ADHERE Registry. *Arch Intern Med*. 2005;165(13):1469-1477. doi:10.1001/archinte.165.13.1469.
25. Hasselblad V, Gattis Stough W, Shah MR, et al. Relation between dose of loop diuretics and outcomes in a heart failure population: results of the ESCAPE trial. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(10):1064-1069. doi:10.1016/j.ejheart.2007.07.011.
26. Testani JM, Cappola TP, Brensinger CM, Shannon RP, Kimmel SE. Interaction between loop diuretic-associated mortality and blood urea nitrogen concentration in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2011;58(4):375-382. doi:10.1016/j.jacc.2011.01.052.
27. Testani JM, Chen J, McCauley BD, Kimmel SE, Shannon RP. Potential effects of aggressive decongestion during the treatment of decompensated heart failure on renal function and survival. *Circulation*. 2010;122(3):265-272. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.933275.
28. Felker GM, Mentz RJ. Diuretics and ultrafiltration in acute decompensated heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2012;59(24):2145-2153. doi:10.1016/j.jacc.2011.10.910.
29. Metra M, Cleland JG, Weatherley BD, et al. Dyspnoea in patients with acute heart failure: an analysis of its clinical course, determinants, and relationship to 60-day outcomes in the PROTECT pilot study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(5):499-507. doi:10.1093/eurjhf/hfq021.
30. Metra M, Teerlink JR, Felker GM, et al. Dyspnoea and worsening heart failure in patients with acute heart failure: results from the Pre-RELAX-AHF study. *Eur J Heart Fail*. 2010;12(10):1130-1139. doi:10.1093/eurjhf/hfq132.