

7

Nephrology

up-date

januari 2013

from science to clinical practice

in dit nummer

Review: Het gebruik van diuretica bij nieraandoeningen

*Dr. L. Vogt, internist-nefroloog
Academisch Medisch Centrum, Meibergdreef 9, kamer F4-215,
1105 AZ Amsterdam*

Editor

Dr. Y. M. J. Sijkens, internist-nefroloog
Bronovo ziekenhuis, Bronovolaan 5, 2597 AX Den Haag

Contributor

Daniël Dresden





Inleiding

Diuretica vinden een toepassing bij de behandeling van ziekten die gekenmerkt worden door een toegenomen extracellulair volume. Daarmee gebruiken vooral patiënten met een chronische nierziekte (CKD) deze geneesmiddelen. In het bijzonder geldt dit voor het nefrotisch syndroom, nefrogene diabetes insipidus, syndroom van inadequate antidiuretisch hormoon (ADH)-secretie, hypercalciëmie of nefrolithiasis met calciumhoudende stenen. Ook patiënten met niet-renale indicaties, zoals levercirrose en hartfalen, krijgen veelvuldig diuretica voorgeschreven.

De belangrijkste klassen vormen de thiazide-(achtige) diuretica, lisdiuretica en de kaliumsparende diuretica. Ze worden als monotherapie en als combinatietherapie met bijvoorbeeld antihypertensiva voorgeschreven. Lisdiuretica zijn de meest frequent gebruikte diuretica bij CKD-patiënten. In het algemeen is de behandeling met diuretica gericht op:

- controle van het extracellulair volume c.q. verminderen van het oedeem;
- verlagen van de bloeddruk;
- afname van de eiwitexcretie in de urine;
- verminderen van het risico van het ontwikkelen van hyperkaliëmie.

Deze werkingsmechanismen van diuretica zijn van groot belang voor patiënten met een nierziekte. De respons is gerelateerd aan de dosering en toont een sigmoïde curve. Het beloop kan verstoord raken door natriumretentie, die op directe of indirecte wijze gerelateerd is aan de nieraandoening. Daarom vormt een goede kennis van de aspecten die van invloed zijn op de respons van een individuele patiënt bij behandeling met een diureticum een eerste vereiste voor het juiste gebruik van deze middelen. Voorts dient rekening gehouden te worden met diureticagerelateerde *adverse events*, waarbij met name de urinezuur-, natrium- en kaliumhuishouding betrokken zijn.

Ten slotte zijn nog niet alle vragen over het gebruik van diuretica opgelost. De meest frequent gestelde vragen zijn onder andere:

- Wanneer dient een thiazidediureticum geswitcht te worden naar een lisdiureticum gedurende de progressie tot nierfalen?
- Zijn alle lisdiuretica even effectief?
- Wat vormt de meest geschikte combinatietherapie van diuretica?
- Leidt het gebruik van diuretica bij CKD-patiënten tot een versneld verlies van de nierfunctie?
- Zijn lisdiuretica veilig en effectief bij patiënten met hemodialyse?
- Wat zijn de meest verontrustende *adverse events* bij gebruik van diuretica door CKD-patiënten?
- Hoe dienen diuretica gebruikt te worden bij patiënten die allergisch zijn voor sulfonamide?

Deze en andere issues komen aan bod in de gerefereerde review in *Nature reviews. Nephrology* en staan in verkorte vorm weergegeven in navolgend overzicht.

Gebruikspatroon van diuretica

Diuretica staan centraal bij de behandeling van hypertensie en volume-overload van de extracellulaire vloeistof bij iemand met nierinsufficiëntie en/of het nefrotisch syndroom, zoals is gebleken uit grote klinische trials met RAAS-inhibitoren. Ongeveer 84% van de deelnemers aan de Reduction of Endpoints in Non-Insulin-Dependent Diabetes Mellitus with the Angiotensin II Antagonist Losartan (RENAAL) studie (kreatininespiegel bij aanvang van $\sim 145 \mu\text{mol/l}$ en een mediane urine albumine:kreatinine ratio van ~ 1.250) had een behandeling met een diureticum naast andere antihypertensieve medicatie om de streefwaarde voor de bloeddruk van $< 140/90 \text{ mmHg}$ te bereiken.^{1,2} In de Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT; kreatininespiegel bij aanvang van $\sim 130 \mu\text{mol/l}$ en een mediane dagelijkse eiwitexcretie in de urine van 2,9 gram) bereikte een vergelijkbaar hoog percentage ($> 90\%$) van degenen die een diureticum kregen, de nagestreefde bloeddruk.^{3,4} Van de deelnemers die amlodipine kregen, was de frequentie van het diureticagebruik als volgt: thiazidediuretica (33,9%), lisdiuretica (72,5%), kaliumsparende diuretica (7,8%) en combinaties (8,1%). Diuretica waren verreweg de vaakst voorgeschreven add-on behandeling, waarbij sommige patiënten meerdere diuretica kregen.⁴ Hoewel in deze onderzoeken het gebruik van diuretica niet aangepast werd op basis van de bloeddrukreductie en/of het handhaven van een euvolemische status, is het aannemelijk dat het gebruik van deze medicatie standaardpatroon is bij diabetische nefropathie.

Farmacologie van diuretica

Een beter begrip van de factoren die van invloed zijn op de individuele respons op een diureticum vormen een eerste vereiste voor een adequaat gebruik van deze middelen. Alle diuretica – met uitzondering van spironolacton – werken in de lumenale ruimte. De glomerulaire filtratie speelt een minimale rol bij de excretie van diuretica, grotendeels doordat deze middelen aan eiwit gebonden zijn. De organische anionkanalen, die tot expressie komen in het rechte deel van de proximale tubuli, transporteren de diuretica naar de lumenale ruimte. De intrinsieke secretoire capaciteit van de proximale tubuli heeft dus invloed op de hoeveelheid diuretica die daar binnenkomt en vervolgens naar de distale lokaliteiten voor hun werking gaat.^{5,6} Een variëteit aan farmacokinetische factoren beïnvloedt de beschikbaarheid van deze medicatie voor tubulaire secretie, waaronder:

- dosering;
- absolute biobeschikbaarheid voor oraal toegediende middelen;
- specifieke determinanten, zoals systemische bloeddruk en renale bloedflow.

Furosemide is het meest frequent gebruikte lisdiureticum. De absolute biobeschikbaarheid is gemiddeld $49\% \pm 17\%$, maar varieert tussen 12 en 112%.^{7,8} De variatiecoëfficiënten voor de absorptie van verschillende furosemideproducten ligt tussen de 25 en 43%. Dus het switchen naar een ander formularium zal waarschijnlijk niet resulteren in een verbeterde en een meer voorspelbare respons op dit lisdiureticum. Daarnaast dient de biobeschikbaarheid (samen met de conversie van een intraveneus naar een oraal middel) te gebeuren op geleide van het lichaamsgewicht en niet door de formuleachtige ratio van 'de intrave-

neuze dosering verdubbeld'.⁸⁻¹⁰ Op het moment dat een middel de nieren bereikt, is de intrinsieke capaciteit van het tubulaire transport van belang. Deze transportcapaciteit toont een verband met de nierfunctie.

Met uitzondering van azotemie of aandoeningen die gepaard gaan met aanzienlijke afwijkingen in de absorptie, hebben ziektegerelateerde veranderingen weinig invloed op de farmacokinetiek van diuretica - dit in tegenstelling tot een veranderde farmacodynamiek - en dragen over het algemeen niet bij aan het ontstaan van resistentie voor diuretica.⁶

Farmacodynamiek

De natriuretische respons op een lisdiureticum wordt geoptimaliseerd in een uniek en klinisch relevant tijdsbeloop van het transport van de medicatie richting de urine. De optimale toedieningssnelheid zit in het steile deel van de sigmoïdvormige curve, waarin de excretiesnelheid van diuretica (x-as van figuur 1) en de snelheid van de natriumexcretie

(y-as, respons) staan weergegeven. Deze waarde bevindt zich tussen de drempelwaarde voor de excretie (oftewel: minimaal effectieve dosering) en de plateau van de excretiesnelheid (oftewel: dosering, waarboven geen verdere toename van de effectiviteit optreedt) (figuur 1).

Hoewel deze curve bij individuele patiënten naar rechts of links zou kunnen verplaatsen (afhankelijk van de drempelwaarde voor het effect), blijft de patiëntspecifieke vorm gehandhaafd (d.w.z. de maximale respons blijft onveranderd).¹¹ Het vaststellen van de laagste dosering (drempelwaarde) voor een diuretisch effect is klinisch van belang, vooral voor patiënten met nierfalen. Op basis van de behoeften van de individuele patiënt kan de dosering dan aangepast worden en kunnen (te) hoge doseringen van diuretica vermeden worden. Een verminderde GFR beperkt de maximaal bereikbare respons op ieder diureticum en is relevant voor patiënten met nierfalen. Bij CKD-patiënten ontstaan er ook adaptieve reacties, waardoor de respons op diuretica gehandhaafd

blijft, zelfs bij patiënten met ver gevorderd CKD.^{12,13} Doorgaans dienen degenen met gevorderd CKD een hogere dosis diuretica te krijgen, om te garanderen dat de toevoer naar de tubulus voldoende is voor het bewerkstelligen van de therapeutische respons. Hierdoor is de respons vergelijkbaar met die bij gezonde vrijwilligers, tenzij bij de CKD-patiënt sprake is van een neiging om natrium vast te houden, zoals het geval is bij hartfalen en nefrotisch syndroom.¹⁴ Een normale dosis-respons-relatie voor lisdiuretica, die aanwezig kan zijn bij CKD-patiënten zonder oedeem, kan in een aantal omstandigheden verstoord raken, waarbij de sigmoïde curve naar beneden en rechts verschuift. Dit kan onder andere optreden bij:

- volumedepletie bij hartfalen of nefrotisch syndroom;
- verschillende medicamenteuze behandelingen, zoals met NSAID's.^{5,6,15}

Tolerantie voor lisdiuretica

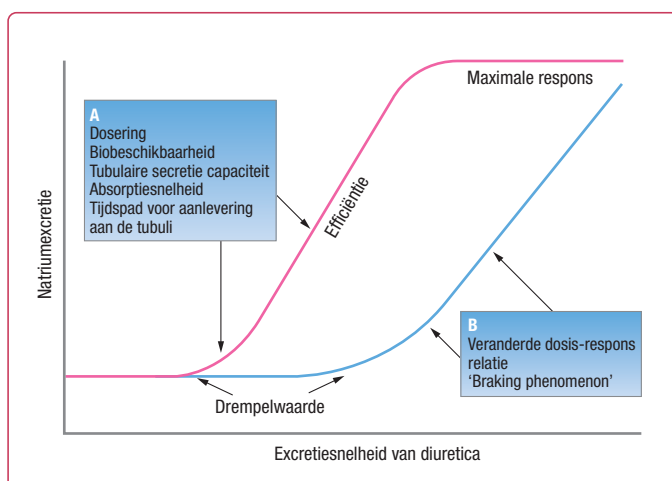
De eerste paar giften van een lisdiureticum (intraveneus of oraal) leiden naar verwachting tot een herkenbare diurese. Bij de meeste patiënten leidt deze diurese tot een netto negatieve natriumbalans, indien de natrium-inname wordt beperkt. Binnen niet al te lange tijd ontstaat dan een fysiologisch aanpassingsmechanisme, ook wel het 'braking phenomenon' genoemd. Hierbij wordt het continue volumeverlies tegengegaan (verschuiving naar rechts van de dosis-responscurve). Dit mechanisme verschilt tussen patiënten zonder en met oedeem. Bij patiënten zonder oedeem ontstaat deze adaptatie (na compensatoire diuretische natriumretentie, dit kan geïnduceerd worden door volumedepletie) binnen enkele dagen na het starten van een thiazidi-

de- of lisdiureticum, waardoor het gewichtsverlies beperkt blijft tot 1-2 kg.¹⁶ Bij patiënten met oedeem zou het iets langer kunnen duren, voordat dit proces volledig geactiveerd is. Hierdoor is het mogelijk om een groter netto gewichtsverlies te bereiken dan bij patiënten zonder oedeem. Met name een afname van het extracellulaire volume en neurohormonale activatie vormen de belangrijke factoren bij het ontstaan van natriumretentie na toediening van een lisdiureticum. Dit effect kan toegeschreven worden aan een toename van de natriumabsorptie in de proximale en distale tubuli.^{17,18} Voorts zou een volume-onafhankelijk onderdeel van het 'braking phenomenon' structureel van aard kunnen zijn.^{8,19} Ratten die langdurige infusies met lisdiuretica kregen, bleken een structurele hypertrofie van het distale nefron te ontwikkelen.⁸ Deze structurele veranderingen gaan gepaard met een toegenomen absorptie van natrium en chloride en een toegenomen secretie van kalium. Deze processen zijn slechts gedeeltelijk gerelateerd aan aldosteron. Ze zouden kunnen bijdragen aan de natriumretentie na toediening van een diureticum en aan de tolerantie voor diuretica bij mensen. Ook kunnen ze mogelijk verklaren waarom de natriumretentie tot twee weken na het staken van een lisdiureticum kan aanhouden.²⁰ Bij patiënten die een langdurige behandeling met een lisdiureticum krijgen kan het switchen naar een thiazidediureticum de structurele aanpassingen door het lisdiureticum omkeren.²¹

Switchen van diuretica

Het switchen van de ene naar de andere diureticumklasse en in sporadische gevallen het switchen binnen eenzelfde klasse kan de diurese induceren bij patiënten die voorheen

Figuur 1. Farmacokinetische (a) en farmacodynamische (b) determinanten voor de respons op een lisdiureticum. De blauwe lijn vertegenwoordigt de veranderde dosis-responsrelatie, zoals waargenomen wordt bij resistentie voor diuretica.⁶





refractair waren voor de diuretische effecten van een bepaald intraveneus toegediend middel. Dit fenomeen is echter niet kritisch geanalyseerd en de evidence ervoor is anecdotisch.²² Binnen eenzelfde klasse kan een verschillende respons op oraal toegediende diuretica meestal toegeschreven worden aan een verschillende snelheid van de absorptie van het diureticum en een verschillende aanlevering van het middel aan de tubuli. Daarnaast kunnen verschillende hemodynamische omstandigheden aanwezig zijn op het moment dat een patiënt binnen eenzelfde diureticumklasse switcht. Dit zou ten grondslag kunnen liggen aan een waargenomen 'betere' respons. Ten slotte zou het switchen van een kortwerkend lisdiureticum, zoals furosemide, naar een langwerkend middel, zoals torasemide, logischerwijs kunnen resulteren in een toegenomen netto negatieve natriumbalans. Het omgekeerde zou ook kunnen optreden, wanneer torasemide wordt geswitcht naar furosemide. Dit scenario zou het relevantste kunnen zijn in de setting van een vrij normale nierfunctie, aangezien de farmacokinetiek van torasemide bij CKD-patiënten (geen accumulatie van torasemide) betekent dat de werkingsduur van torasemide vergelijkbaar is met die van furosemide.²³

Chronische nierziekten

Bij patiënten met nierinsufficiëntie vormt een lisdiureticum over het algemeen het middel van eerste keus. Hoewel een thiazidediureticum de diurese zal initiëren bij patiënten met een milde nierinsufficiëntie, is de respons bij degenen met een GFR van < 50 ml/min/1.73 m² minder dan bij gebruik van een lisdiureticum. Bij patiënten met nierinsufficiëntie zijn hogere doseringen thiazidediuretica nodig dan bij mensen

met een normale nierfunctie, doordat deze middelen het lumen van de nefronen moet bereiken om effect te kunnen sorteren. Als een patiënt met matig tot ernstig nierfalen geen respons heeft op een thiazidediureticum, wordt dat vaak geweten aan een onderdosering en niet aan resistentie. Bij het gebruik van hydrochloorthiazide is een dosering van 50–100 mg (matige CKD) of 100–200 mg (ernstige CKD) vereist, om een vergelijkbare diuretische respons te bewerkstelligen (figuur 2).²⁴

Zelfs als thiazidediuretica in een juiste dosering worden voorgeschreven voor het betreffende niveau van de nierfunctie, beperkt een lage potentie en een vlakke dosisresponscurve het gebruik ervan.²⁵

Hypertensie bij chronische nierziekte

Diuretica zijn bruikbaar bij de meeste patiënten met CKD en hypertensie. Via het verminderen van het volume van de extracellulaire vloeistof leiden diuretica tot een bloeddrukverlaging. Ze versterken de effecten van ACE-remmers, angiotensinereceptorblokkers (ARB's) en andere antihypertensiva, zoals calciumkanaalblokkers. Bij patiënten met CKD stadium 1–3

wordt een eenmaal daags thiazidediureticum aanbevolen. Uit gecontroleerde trials is slechts een beperkte hoeveelheid evidence beschikbaar over de juiste dosering van diuretica bij het regelen van de bloeddruk bij patiënten met CKD stadium 4 of 5. Daarom wordt de dosering regelmatig bepaald op geleide van het verdwijnen van oedeem (indien aanwezig) en in mindere mate door het controleren van de bloeddruk. Lisdiuretica in een eenmaal of tweemaal daagse dosering worden aanbevolen aan patiënten met CKD stadium 4 of 5. Deze behandeling, in combinatie met een thiazidediureticum, kan gebruikt worden bij patiënten met een aanzienlijk groot extracellulair volume en oedeem.²⁶ Een belangrijke overweging bij de behandeling van hypertensie bij patiënten met CKD stadium 4 of 5 is dat lisdiuretica alleen bruikbaar zijn om de patiënt op een streefgewicht te krijgen. Bij CKD-patiënten is de toename van het extracellulaire volume direct afhankelijk van de GFR-afname en correspondeert met ongeveer 5–10% van het lichaamsgewicht, zelfs in afwezigheid van ernstig oedeem.^{27,28} Het vaststellen van een streefgewicht voor CKD-patiënten zonder oedeem, kan lastig zijn. Een graduele vermindering van de bloeddruk bij personen met matig gecontroleerde hypertensie die

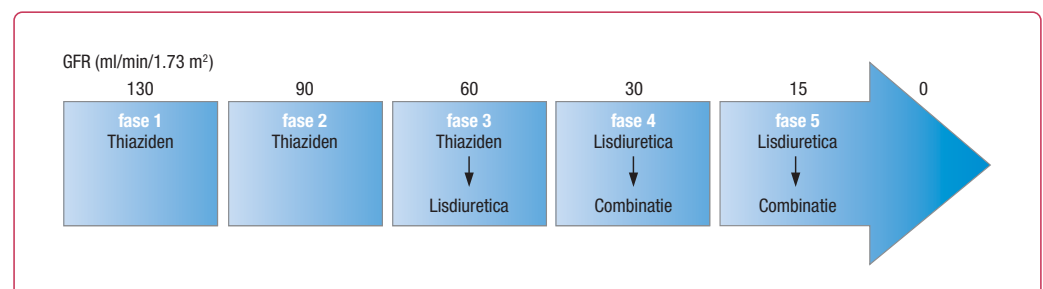
samengaat met diureticagerelateerd gewichtsverlies, kan een bruikbare clue vormen dat het streefgewicht wordt benaderd of is bereikt.²⁹ Indien de controle van de bloeddruk niet toereikend is en/of er oedeem aanwezig is, dient bij patiënten die een combinatie van antihypertensiva in een vaste dosering (waaronder een thiazidediureticum) krijgen, overwogen te worden om naar een lisdiureticum te switchen op het moment dat de GFR tot < 50 ml/min/1.73 m² daalt. Indien bij een CKD-patiënt (onafhankelijk van het stadium) sprake is van een adequate bloeddrukcontrole en er geen oedeem aanwezig is, hoeft de combinatietherapie met een thiazidediureticum niet *per se* aangepast te worden.³⁰ Overigens dient opgemerkt te worden dat voor een optimale controle van de volumehuishouding het gebruik van diuretica de basis van de behandeling wordt gevormd door vermindering van de zoutinname. De combinatie van verminderde zoutinname (circa 6 gram keukenzout per dag) en een diureticum leidt tot effectiever bloeddrukcontrole en proteïnuriereductie bij CKD-patiënten.³¹

Infusie van diuretica

De infusie van diuretica is weliswaar een 'trendy' behandeling, in ieder

Figuur 2. Stadia van CKD met gebruik van diuretica volgens de NKF K/DOQI richtlijn.

Bij patiënten met een GFR van < 60 ml/min/1.73 m² worden vaker *adverse events* gerapporteerd. Afkortingen: CKD, chronische nierziekte; GFR, glomerulaire filtratiesnelheid; NKF K/DOQI, National Kidney Foundation Kidney Disease Outcomes Quality Initiative.



geval bij patiënten met hartfalen, maar er is niet aangetoond dat de effectiviteit superieur is aan die van bolus met lisdiuretica.^{32,33} Diuretica kunnen als mono- of combinatie-therapie worden toegepast, waarbij de laatste optie soms effectief is in geval van resistentie voor diuretica. Daarnaast kunnen diuretica gebruikt worden bij ESRD-patiënten (eindstadium nierziekten) die enig resterende nierfunctie hebben en dialyseren. Een behandeling met lisdiuretica kan bij hen de vloeistofrestrictie tussen de dialysesessies verminderen.

diuretica effectief kunnen zijn bij patiënten met een GFR van < 50 ml/min/1.73 m², vormen lisdiuretica meestal de middelen van keus bij patiënten met nierinsufficiëntie. Bij CKD-patiënten moeten kaliumsparende diuretica met voorzichtigheid worden voorgeschreven.

Bron: Dit artikel is een bewerking van een publicatie in *Nature reviews. Nephrology*.
(Sica DA. Diuretic use in renal disease. *Nat Rev Nephrol*. 2011 Dec 20;8(2):100-9).

Adverse events

Diuretica kunnen leiden tot verschillende *adverse events*, die over het algemeen afhankelijk zijn van de dosering. Ze vormen vooral een probleem bij de hoge doses die nodig zijn om een overmatig extracellulair volume te controleren. Desondanks blijven ze belangrijke middelen voor de meerderheid van de CKD-patiënten.

Conclusies

Diuretica nemen een centrale plaats in bij de behandeling van CKD-patiënten, aangezien ze zowel het oedeem, als de bloeddruk verbeteren en een kleinere kans op hyperkaliëmie hebben. Een beter begrip van de determinanten die van invloed zijn op de dosisresponsrelatie van diuretica is van belang voor een effectief en efficiënt gebruik ervan. De snelheid en mate van de absorptie van diuretica zijn betrokken bij de natriuretische respons.³⁴ De respons op een lisdiureticum wordt geoptimaliseerd door een klinisch relevant tijdsbeloop van de aanlevering van de medicatie in de nieren. Door een aantal aspecten van nierfalen kan dit verband wijzigen. Hoewel thiazide-



Referentias

1. Brenner, B. M. et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N. Engl. J. Med.* 345, 861–869 (2001).
2. Bakris, G. L. et al. Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: results from the RENAAL study. *Arch. Intern. Med.* 163, 1555–1565 (2003).
3. Lewis, E. J. et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N. Engl. J. Med.* 345, 851–860 (2001).
4. Berl, T. et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann. Intern. Med.* 138, 542–549 (2003).
5. Brater, D. C. Diuretic therapy. *N. Engl. J. Med.* 339, 387–395 (1998).
6. Sica, D. A. & Gehr, T. W. Diuretic combinations in refractory oedema states: pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships. *Clin. Pharmacokinet.* 30, 229–249 (1996).
7. Almeshari, K. et al. A volume-independent component to post-diuretic sodium retention in man. *J. Am. Soc. Nephrol.* 3, 1878–1883 (1993).
8. Ellison, D. H., Velázquez, H. & Wright, F. S. Adaptation of the distal convoluted tubule of the rat. Structural and functional effects of dietary salt intake and chronic diuretic infusion. *J. Clin. Invest.* 83, 113–126 (1989).
9. Benet, L. Z. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of furosemide in man: a review. *J. Pharmacokinet. Biopharm.* 7, 1–27 (1979).
10. Murray, M. D. et al. Variable furosemide absorption and poor predictability of response in elderly patients. *Pharmacotherapy* 17, 98–106 (1997).
11. Brater, D. C. in *The in vivo study of drug action: principles and applications of kinetic-dynamic modeling* (eds van Boxtel, C. J., Holford, N. H. G. & Danhof, M.) 253–275 (Elsevier Science, Amsterdam, 1992).
12. Wilcox, C. S. New insights into diuretic use in patients with chronic renal disease. *J. Am. Soc. Nephrol.* 13, 798–805 (2002).
13. Kim, G. H. Long-term adaptation of renal ion transporters to chronic diuretic treatment. *Am. J. Nephrol.* 24, 595–605 (2004).
14. van Olden, R. W. et al. Sensitivity of residual nephrons to high dose furosemide described by diuretic efficiency. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 47, 483–488 (1995).
15. Brater, D. C. Pharmacokinetics of loop diuretics in congestive heart failure. *Br. Heart J.* 72 (2 Suppl.), S40–S43 (1994).
16. Wilcox, C. S. et al. Response of the kidney to furosemide. I. Effects of salt intake and renal compensation. *J. Lab. Clin. Med.* 102, 450–458 (1983).
17. Kelly, R. A. et al. Response of the kidney to furosemide. II. Effect of captopril on sodium balance. *Kidney Int.* 24, 233–239 (1983).
18. Wilcox, C. S. et al. Na⁺, K⁺, and BP homeostasis in man during furosemide: effects of prazosin and captopril. *Kidney Int.* 31, 135–141 (1987).
19. Ellison, D. H. Diuretic drugs and the treatment of edema: from clinic to bench and back again. *Am. J. Kidney Dis.* 23, 623–643 (1994).
20. Loon, N. R., Wilcox, C. S. & Unwin, R. J. Mechanism of impaired natriuretic response to furosemide during prolonged therapy. *Kidney Int.* 36, 682–689 (1989).
21. Ellison, D. H. The physiologic basis of diuretic synergism: its role in treating diuretic resistance. *Ann. Intern. Med.* 114, 886–894 (1991).
22. Sica, D. A. & Gehr, T. Diuretics in congestive heart failure. *Cardiol. Clin.* 7, 87–97 (1989).
23. Gehr, T. W. et al. The pharmacokinetics of intravenous and oral torsemide in patients with chronic renal insufficiency. *Clin. Pharmacol. Ther.* 56, 31–38 (1994).
24. Wollam, G. L., Tarazi, R. C., Bravo, E. L. & Dustan, H. P. Diuretic potency of combined hydrochlorothiazide and furosemide therapy in patients with azotemia. *Am. J. Med.* 72, 929–938 (1982).
25. Dargie, H. J., Allison, M. E., Kennedy, A. C. & Gray, M. C. High dosage metolazone in chronic renal failure. *Br. Med. J.* 4, 196–198 (1972).
26. Kidney Disease Outcomes Initiative (K/DOQI). K/DOQI clinical practice guidelines on hypertension and antihypertensive agents in chronic kidney disease. *Am. J. Kidney Dis.* 43 (5 Suppl. 1), S1–S290 (2004).
27. Vasavada, N. & Agarwal, R. Role of excess volume in the pathophysiology of hypertension in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 64, 1772–1779 (2003).
28. Dorhout Mees, E. J. Volaemia and blood pressure in renal failure: have old truths been forgotten. *Nephrol. Dial. Transplant.* 10, 1297–1298 (1995).
29. Calhoun, D. A. et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension* 51, 1403–1419 (2008).
30. Sica, D. A. The risks and benefits of aldosterone antagonists. *Curr. Heart Fail. Rep.* 2, 65–71 (2005).
31. Vogt, L., Waanders, F., Boomsma, F., de Zeeuw, D. & Navis, G. Effects of dietary sodium and hydrochlorothiazide on the antiproteinuric efficacy of losartan. *J. Am. Soc. Nephrol.* 19, 999–1007 (2008).
32. Allen, L. A. et al. Continuous versus bolus dosing of Furosemide for patients hospitalized for heart failure. *Am. J. Cardiol.* 105, 1794–1797 (2010).
33. Felker, G. M. et al. Diuretic strategies in patients with acute decompensated heart failure. *N. Engl. J. Med.* 364, 797–805 (2011).
34. Sica, D. A. Pharmacotherapy in congestive heart failure: drug absorption in the management of congestive heart failure: loop diuretics. *Congest. Heart Fail.* 9, 287–292 (2003).

