

부종환자의 진단 및 치료

순천향대학교 의과대학 내과학교실

양동호

Diagnosis and treatment in patients with edema

Dong Ho Yang, MD.

Department of Internal Medicine, College of Medicine, Soonchunhyang university

서 론

부종은 간질액의 용적의 증가로 인해 함몰되는 부종이 발현될 때로 정의된다. 임상적으로 부종이 나타나기 전에 간질액은 최소한 3-4리터 정도 용적이 팽창되어야 하므로 대개 수킬로그램의 몸무게 증가가 부종의 임상적 발현에 선행된다. 그러므로 환자가 자작적인 증세로 부종을 호소할 때에는 실지 환자가 호소한 대로 신체에 부종이 존재하는지를 확인하여 보아야 하는데 이는 손가락의 반지가 과거보다 더 꼭 맞는지, 환자가 신발을 신을 때 과거에 비해 신기 어려운지를 물어 보고 이와 더불어 최근에 3-4킬로정도의 체중증가가 있는지를 물어 보아야 한다. 검진 상에서 환자가 표현하는 신체부위에 부종이 실제 뚜렷한지를 자세한 병력청취와 검진으로 확인하고 특히 여성환자에서는 주기적으로 발견될 수 있는 월경전의 일시적 부종이나 원발성 부종등을 감별하여야 할 것이다. 환자의 이학적 검사상 뚜렷한 부종이 존재할 시에는 부종을 동반할 수 있는 질환들 즉, 심장, 신장, 간, 갑상선 등의 주요 신체기관에 발생한 질환의 일부 증세로서 호소하는 증세인지를 자세히 감별진단을 해야하겠으며 간기능 검사, 뇨검사, 흉부 X선 촬영 등의 일반적인 임상검사와 증상과 정후의 종합적인 분석으로 용이하게 진단되어 질 수 있을 것이다.

병태생리

혈청단백같은 교질 용질은 전적으로 혈관내에 있으

면서 혈관내 교질삼투압을 높여서 혈관내로 수분을 끌어 당긴다. 이러한 교질 삼투압은 혈관내로의 흡수력을 25-30mm Hg에 달하게 한다. 또한 혈관내와 간질사이의 수분 분포는 각각의 정수압에 따라 영향을 받는데 모세혈관으로 들어갈 때 혈관내 정수압은 40-45 mmHg정도의 힘으로 결국 동맥쪽 모세혈관에서는 5 mmHg의 압력으로 간질쪽으로 수분이 빠져나가려는 힘이 있으나 모세혈관을 지나면서 서서히 혈관내정수압은 낮아지고 상대적으로 농축에 의해 교질삼투압이 상승하여 모세혈관의 끝에 도달해서는 거꾸로 혈관내로 수분이 이동한다. 그러나 결국 정맥쪽으로 나올 때 모세혈관을 통과하는 총 혈액량은 처음 모세혈관을 통과하기 시작할 때보다 약간 적으며 이 마지막으로 미회수된 수분은 임파관을 통해 혈관내로 되돌아온다¹⁾.

신체수분 전체의 1/3은 세포 외 공간에 한정되어 있으며 이는 다시 혈장과 간질액으로 구성되어 있다. 정상적으로 혈장량은 세포 외 공간의 25% 정도를 차지하며 나머지는 모두 간질액이다. 세포외 구획의 이 두 부분 사이의 액체의 분포를 조절하는 힘은 흔히 Starling 힘으로 불린다. 혈관계 내의 정수압과 간질액 내의 교질삼투압은 혈관으로부터 혈관외 공간으로 액체의 이동을 촉진하는 경향이 있다. 반면에 조직장력으로 불리우는 혈장단백에 의한 교질삼투압과 간질액 내의 정수압은 혈관내로의 액체의 이동을 촉진한다. 부종은 간질에 과다한 수분의 축적으로 발생하며 간질의 수분축적은, 혈관내의 삼투압이 감소하고 정수압이 증가하는 경우에 수분이 혈액내에서 간질 쪽으로 이동하여 발생한다. 이러한 수분분포에 작용하는 요소를

감안할 때 Staring 힘의 변화를 가져오는 기본적인 병변은 4가지로 나누어 생각할 수 있으며 전신부종의 경우는 몇 가지 인자가 서로 상호 작용하여 발생하게 된다 (Table 1).

Table 1. 부종형성의 기전에 따른 분류

1. 정수압의 증가
전신 : 울혈성 심부전
국소 : 정맥혈전증
2. 교질삼투압의 감소
신증후군
간경변
영양실조
3. 혈관 투과성의 증가
전신 : 혈관신경성부종
국소 : 화상, 하스타민 투여, 봉와직염, 성인성 호흡증 후군
4. 임파관 폐쇄
방사선 조사, 수술, 전이암의 임파성 침범

1) 감소된 혈장 교질 삼투압(oncotic pressure) : 만성 간질환이나 영양불량으로 일부분의 합성장애나 단백소실성 장질환으로 소실될 때, 또는 노내의 일부분 소실이 되는 신증후군에서 혈청알부민 농도의 감소로 인해 유발될 수 있다. 2) 증가된 모세관 정수압(hydrostatic pressure) : 부종의 원인으로서의 모세혈관압의 증가는 단순히 정맥혈류의 국소적 폐쇄에 의한 정맥압의 증가로부터 생길 수 있고 울혈성 심부전에서 발생하는 것처럼 전신적 일 수도 있으나 또는 드물게는 신장의 배설능력을 초과한 속도로 대량의 액체를 주입함으로써 단순한 혈관내 용적 팽창에 의해서도 일어날 수 있다. 3) 증가된 모세혈관 투과성(permeability) : 모세혈관 내피세포의 손상에 의해서 모세혈관의 투과성이 증가하여 단백의 간질분획으로의 이동을 허용하여 생길 수 있다. 모세혈관 벽의 손상은 온도 혹은 기계적 외상뿐 아니라 화학적 또는 세균성 물질에 의해서도 생길 수 있으며 증가된 모세혈관 투과성은 과민성 반응의 결과로 생길 수도 있다. 모세혈관 내피의 손상이 아마도 염증성 부종의 원인이 되는 것 같으며 대개 비합요성. 국소성이고 다른 염증의 증상들(홍조, 열감, 압통)과 동반된다. 4) 림프액 흐름의 폐쇄 : 만성림프관염, 종양이나 수술시에 국소 임파절의 손상, 사상충증에 따른 림프액의 폐쇄시 볼 수 있다.

대부분의 부종을 동반하는 질환은 초기에는 이러한 Starling 힘의 변동으로 시작되지만 궁극적으로는 신장에서 염분을 저류하는 강한 힘이 있어야 부종을 계속 유지할 수 있을 것이다. 세포외액이 증가하게 되면 정상적으로는 나트륨의 배설이 일어나는데 부종이 있는 상태에서는 오히려 신장에서는 나트륨을 저류하려는 자극이 계속되는데 이러한 자극이란 유효순환동맥혈량이 감소하여 신장으로 가는 혈류량이 감소한 상태를 의미한다. 따라서 조직내에 충분한 혈액 관류가 되지 않으면 레닌이 분비되어 알도스테론이 생성되고 항이뇨호르몬이 분비되어 결과적으로 염분과 수분의 저류가 일어나게 된다.

전신적 부종이 있으면서 염분이 저류되는 대표적인 질환 3가지는 울혈성 심부전, 신증후군, 간경화증이다. 울혈성 심부전에서 유효동맥혈량이 감소하게 되는 것은 정맥혈액이 울혈되어 정수압이 올라가고 심박출량이 감소하기 때문이고 간경화와 신증후군에서의 유효동맥혈량의 감소는 혈청 교질 삼투압의 감소로 인해서 혈장액이 혈관내에서 간질로 빠져나가기 때문이다.²⁾. 결국 유효동맥혈량의 감소는 신장에서의 염분과 수분의 저류가 지속되여 부종을 유발시킨다.

문진 및 이학적 검사

부종의 진단을 위해서는 몇 가지를 물어보아야 하는데 먼저 환자의 과거력상, 심혈관질환, 고혈압, 알콜과 음 또는 심장, 간, 신장 질환을 야기할 수 있는 약제를 복용한 과거력이 있는지 여부를 자세히 물어보아야 한다.

다음은 부종이 발생한 부위가 신체의 어느 부위인가에 자세히 물어보면 원인 질환을 알 수 있는데 폐부종으로 호흡곤란을 환자가 호소하는 경우는 좌심실부전이며 복수는 간경화, 말초부종은 심부전, 신장질환, 국소 혈관질환 때 모두 볼 수 있다. 같은 심장질환에서도 좌심실부전인 경우는 폐부종만이 주로 발생하는 반면, 전반적인 좌우심실부전에서는 폐부종과 더불어 말초부종도 같이 관찰된다.

환자에게 부종이 지속적인지를 알아보는 것은 진단에 매우 중요하다. 여성에서의 간헐적 부종은 월경전 부종이 가장 흔하며 이는 상당수의 여성에서 대부분 월경 전 종후군, 즉 우울, 두통 등이 동반되어 손, 얼굴과 체부에 나타나며 월경 시작과 함께

거의 소실한다. 이는 월경주기에 관여하는 호르몬의 염분의 축적에 의하는 것으로 추측된다. 여성환자가 만성적으로 이뇨제을 남용하는 경우에는 특발성 부종의 한 형태로 분류할 수도 있다. 나트륨이 저류되면 전신부종이 생기면서 폐부종, 말초부종, 복수가 동반되어 질 수 있다. 폐부종이 있는 환자는 운동시나 누워 있을 때 호흡곤란을 호소하게 되며 이학적 검사상 환자들은 호흡이 빨라지고 청진시 수포음이 들리고 흉부 X-선상 폐간질의 부종이나 폐포에 수분이 축척되어 있는 소견이 보인다^{3, 4)}. 심장질환이 폐부종의 가장 혼한 원인이지만 급성신부전에 의한 체액량의 증가 자체만으로도 발생할 수 있고 급성 호흡부전시의 폐모세혈관 투과성이 증가하여도 생길 수 있으므로 감별 진단하여야 한다. 말초부종은 다리가 붓거나 누워 있는 환자에서는 천골전부(presacral)에 부종이 생긴다. 합요부종은 손가락으로 눌러서 10초이상 눌린 상태가 유지되면 적어도 5kg이상의 체중증가 있음을 예측할 수 있다. 신증후군에서는 안와주위의 조직암이 약한 부위에 부종이 잘 생긴다. 복수가 있는 환자는 배둘레가 증가하는 자각증세와 이학적 검사상 이동성 턱음계나 복막 액이 움직이는 파를 관찰할 수 있으며 이 때 초음파 검사로 간단히 확진할 수 있다.

감별진단

전신이나 국소 부종을 일으키는 질환들은 혈관내와 간질사이의 수분의 분포에 영향을 주는 기본 인자들(Starling 힘)의 변동에 의해 야기될 수 있다. 전신부종은 폐부종, 복수 또는 말초부종을 보이는데 복수와 말단 부종은 우심실부전이 있을 때 흔히 동반되며 우심방암이 증가하게 되여 경정맥이 팽창되고 중심정맥암을 측정하여 증가된 소견을 보일 때 확진할 수 있

다. 간경화와 신증후군때 발생하는 부종환자에서는 중심정맥암이 정상이거나 낮게 측정된다. 신증후군 환자에서의 부종은 눈 주위와 말단에 잘 발생하며 폐부종은 잘 나타나지 않는다(Table 2).

울혈성 심부전 : 심기능의 장애가 우심실을 침범하면 전신정맥과 모세혈관의 압력을 증가하여 간질강내로 수분의 삼출이 증가되어 말초부종이 심화된다. 심기능 장애가 좌심실에 발생하면 폐정맥 및 폐모세혈관 압이 증가하여 폐동맥암이 증가되어 폐부종이 발생하면서 우심실에 까지 영향을 주어 말초부종이 동반된다. 폐부종은 가스교환의 장애를 유발하여 저산소증을 일으킬 수 있다^{5, 6)}.

간경화 : 이 질환에서는 정맥의 확장과 동정맥류가 동반된 때에는 총혈액량은 증가하지만 조직의 관류, 유효동맥혈량은 모두 감소되어 있고 간내 고혈압은 신장의 나트륨 저류로 인한 수분저류의 원인인 것으로 보인다. 간합성 장애의 이차적 결과로 혈중 알부민 감소는 유효동맥혈액량을 더욱더 감소시켜 레닌-안지오텐신-알도스테론계와 다른 염분 및 수분 저류 기전들을 활성화 시켜 부종 및 복수를 유발한다⁷⁾.

신증후군 : 일차적인 변화는 소변으로 대량의 단백질의 소실에 의해 감소된 교절 삼투압이다. 심한 저알부민증혈증이 있으면 저류된 염분과 수분은 혈관내를 벗어나서 총혈액량과 유효동맥혈량이 감소하고 일련의 부종형성과정이 시작된다.

급성사구체신염과 신부전 : 사구체신염의 급성기 동안 발생한 부종은 특징적으로 혈뇨, 단백뇨와 고혈압과 동반되어 있다. 대부분의 경우 이 질환에서의 부종은 신부전 때문에 신장에서 나트륨과 수분의 일차적인 저류의 결과로 생긴다. 신기능의 만성적인 장애를 가진 환자에서도 신장에서의 나트륨과 수분의 저류에

Table 2. 부종의 증세에 따른 원인 및 검사소견의 비교

	폐부종	복수	말초부종
원인	좌심실부전 폐모세혈관- 투과성증가	우심실부전 간경변	우심실부전 간경변 신증후군
검사	폐모세혈관쇄기압 증가 폐모세혈관쇄기압 정상	중심정맥암 상승 중심정맥암 정상	중심정맥암 상승 중심정맥암 정상 단백뇨(>3.5g/일)

Table 3. 전신부종을 유발하는 심장, 간, 신장 질환의 감별

대표적 질환	심장	간	신장
	심울혈증	간경변증	신증후성
기저질환	동맥경화, 고혈압, 선천성 심질환	문맥고혈압	다양한 일차성 또는 이차성 사구체질환
부종 분포	대칭성	대칭성	대칭성
부종 장소	하지, 천골, 둔부	복부, 하지	안면, 사지
주 증상	호흡곤란, 기좌호흡	식욕 부진, 황달, 출혈	무력증 체중증가
이학적 검사	심비대 이완성 Gallop 증가된 CVP 심비대(++)	복수(+++) collateral vein	복수(±)
흉부 X-선	폐침윤 흉막삼출	흉막삼출(+)	심비대(+) 심울혈(+)
저알부민혈증	(±)	(++)	(-)
고콜레스테롤혈증	(-)	(-)	(-)
간기능이상	(±)	(+ ~ ++)	(-)
단백뇨	(±)	(±)	(+++) (+ ~ ++)
뇨 침전 소견	(-)	(-)	Lipiduria 혈뇨, 적혈구원주

의해 부종이 발생한다⁸⁾.

특발성 부종 : 대부분 여자에서 나타나며 주기적으로 나타나는 부종을 특징으로 하며 자주 복부팽만이 동반된다. 기립성 나트륨과 수분의 저류가 동반되어 하루종에도 수킬로그램의 체중증가를 보일 수 있다. 특발성 부종은 과도한 에스트로겐의 자극에 이차적으로 발생하는 나트륨과 수분의 저류에 의해 발생하는 주기적 혹은 월경적 부종과 감별하여야 한다. 또한 이뇨제의 남용에 의해 유발되는 부종은 지속적인 이뇨제 투여가 경한 혈액용적의 감소를 유발하여 만성적인 고레닌혈증과 방사구체의 증식을 초래하므로 염분저류의 기전을 이뇨제의 장기복용에 따른 만성적인 파보상으로 설명할 수 있다.

몇몇 질환들은 Starling 힘의 변동 없이도 단지 신장에서 나트륨의 저류가 일어나서 부종을 동반하는데 이는 일차성 알데스테론증, 급성사구체신염, 에스트로겐과용의 경우에 볼 수 있다. 임상적으로 중요한 부종은 대부분 전신부종을 유발하는 심장질환, 간질환, 신장질환이므로 이들의 이학적 검사와 검사실 소견의 결과는 감별진단에 도움이 될 것이다(Table 3).

치 료

1. 이뇨제

이뇨제는 부종치료에 매우 효과적이며 여러 종류의 이뇨제가 사용 가능하지만 이뇨제 선택 시에는 어느 정도의 이뇨효과가 필요한지와 이에 따른 이뇨제 사용 시 부작용을 고려하여 선택하여야 한다. sulfonamide이뇨제는 2가지 종류로 분류되는데 hydrochlorothiazide같은 thiazide계와 chlorthalidone, metalone 같은 비thiazide계로 나누어 지는데 이 약제는 원위세뇨관에 작용하여 나트륨의 흡수를 억제한다. loop 이뇨제는 헌레고리 상행각에 작용하여 Na-K-2Cl cotransporter 억제하므로 나트륨흡수를 억제하며 세뇨관으로 여과된 나트륨의 재흡수를 억제하여 20% 이상을 소변으로 내보낸다. 포타슘 보전이뇨제로는 spironolactone, triamterene, amiloride 등이 있으며 이는 원위세뇨관에서 알도스테론의 작용을 억제하여 나트륨의 배설을 증가시키는 반면 포타슘의 배설은 억제시킨다. Acetazolamide 이뇨제는 근위세뇨관에서 carbonic anhydrase의 작용을 억제하여 중탄산염의 재흡수를

억제하게 되어 이차적으로 나트륨과 수분의 흡수를 억제한다. 그러나 이 약제는 근위세뇨관에서 배설된 나트륨의 대부분이 원위세뇨관에서 재흡수되기 때문에 그 작용을 유지하기 위해서는 원위세뇨관에 작용하는 이뇨제와 병합 사용하여야 한다⁹⁾.

완만한 이뇨를 유발하려하면 sulfonamide 이뇨제가 가장 많이 사용되며 그러나 이 이뇨제는 신기능이 50mL/min이하로 저하되어 있는 경우에는 이뇨효과를 기대하기 어려우므로 이 경우에는 loop 이뇨제사용이 추천된다. loop 이뇨제는 인체에서 바로 단백과 결합되어 비활성화 되고 일부 유리된 상태에서만 그 효과가 기대되므로 같은 량이라도 여러번에 나누어 투여하는 것보다는 전량을 한번에 주는 것이 보다 효과가 있다. 근위세뇨관에 작용하는 이뇨제는 강력하지 않기 때문에 잘 단독으로는 사용되지 않는다. 간경화증환자에서 이차적으로 알도스테론의 증가가 있으므로 이 경우의 부종 치료에는 알도스테론에 길항작용이 있는 spironolactone의 사용이 권장된다.

전신부종을 치료하는데 이뇨제 하나로만 단독치료에서는 완전 치료를 기대할 수 없는데 이는 이뇨제사용으로 이차적인 생리학적 변화가 유발되기 때문이다. 이는 체액감소로 사구체여과율이 감소되어 신혈류량이 감소되고 항이뇨호르몬과 레닌, 알도스테론의 분비가 촉진되며, 혈장 단백농도가 농축됨에 따라 세뇨관주위 모세관의 삼투압이 증가하게 되어 결국의 신장에서 나트륨의 재흡수가 촉진되게 되어 이뇨제의 효과를 둔화 시킨다. 또한 과다한 이뇨제사용으로 유효동맥혈량이 감소하여 심혈관계의 혀탈이 야기될 수도 있다. 마지막으로 이뇨제의 장기사용으로 저칼륨혈증, 저나트륨혈증, 혈당이 증가되는 합병증이 속발될 수 있다¹⁰⁾.

2. 염분 및 수분제한

염분 및 수분을 제한하는 것은 전신부종 치료에 매우 중요하다. 일반적으로 이러한 식이제한요법은 부종이 더욱 심해지는 것을 방지하는 데에는 도움이 될 수 있으나 완전 해소시킬 수는 없다. 이는 일반적으로 부종이 있는 환자에서는 소변으로 소디움배설이 10mEq/L이하로 하루 종일 내보내는 소다음의 량이 대개 20mEq를 넘지 못하기 때문이다. 아무리 저염식을 한 다하더라도 매일 식사속에 0.5g(22mEq)의 염분은 섭취되므로 5-7일이 지나야 겨우 1L정도의 체중감소를

가져올 수 있다. 그러므로 염분제한만으로는 부종을 완치할 수 없으므로 이뇨제와 보조적 치료 요법을 병행하여야만 한다.

3. 보조적 요법

부종이 있는 다리를 높게 하거나 누워있는 것만으로도 심장부와 신장쪽으로 혈액이 몰려 이뇨효과가 증가한다. 또는 부종부위를 탄력스타킹이나 붕대로 조여주면 간질의 수분이 빠져서 이뇨작용을 촉진할 수 있다. 치료불응성 부종환자는 종종 초여파 투석요법을 사용하기도 한다.

4. 원인 질환 치료

간경화증 : 복수는 일반적으로 복수천자로 한번에 많은 량을 제거하며 이때 유효동맥혈량이 부족되는 수가 있으므로 일부민 같은 교질 삼투압을 증가시킬 수 있는 성분을 동시에 투여하여야 한다¹¹⁾. 만약 환자가 신기능에 장애가 있다면 많은 량의 복수를 제거했을 시는 급성신부전의 위험성에 주의하여 요독치 상승이 없는지 잘 관찰하여 보아야 한다.

울혈성 심부전 : 심박출량을 적당히 유지할 수 있는 최소한의 유효혈액량만을 유지하기 위해 이뇨제를 투여하여 체액의 량을 최소화하는 것이 치료의 목표이다¹²⁾. 이는 심충만압(cardiac filling pressure)을 중환자실에서 조심스럽게 측정해 가면서 조절하여야 하며 외래에서는 경정맥의 확장정도를 관찰해 가면서 체액조절을 해야 한다. 이뇨제를 사용하고 있는 환자의 체액상태는 매일 체중을 측정하여 비교하는 것이 가장 좋은 방법이다. 수축촉진제나 혈관확장제를 사용하여 심박출량을 증가시키면 이뇨작용에 더욱 도움이 될 것이다.

신증후군 : 신증후군 환자에서 이뇨제를 사용할 때에는 급속히 체중을 줄이면 급성신부전에 빠질 수 있으므로 주의하여야 한다. 치료 초기에는 일부민과 loop 이뇨제를 병합하여 시작하는 것이 효과가 있으며 저용량의 도파민 (1-2 mg/kg/min)을 투여하면 신혈류량을 증가되어 이뇨가 촉진될 수 있다.

특별성 부종 : 주기적으로 발생하는 환자는 일반적으로 수분의 섭취가 많은 편임으로 염분의 섭취를 가능한 줄이고 누운 자세로 휴식하며 아침에 일어나기 전에 탄력스타킹을 신고 정신적인 스트레스를 해소하

는 것이 필요하다. 이뇨제는 초기에는 유용할 수 있지만 지속적으로 사용하는 경우에는 효과가 없는 것으로 알려져 있다. 부득이 이뇨제 사용이 불가피하면 가끔 증세가 심할 때만 사용하고 이뇨제 유발성 부종에서는 이뇨제를 지속적으로 중단한 경우 역설적으로 이뇨가 유발하게 된다.

REFERENCES

- 1) Rose, BD: *Clinical Physiology of Acid-Base and Electrolyte Disorders*, 4th ed, McGraw-Hill, New York, chap. 16, 1994
- 2) Schrier RW: *Pathogenesis of sodium and water retention in high-output and low-output cardiac failure, nephrotic syndrome, cirrhosis and pregnancy*. N Engl J Med 319:1065, 1988
- 3) McHugh, TJ, Forrester, J, Adler, L, et al: *Pulmonary vascular congestion in acute myocardial infarction: Hemodynamic and radiologic correlations*. Ann Intern Med 76: 29, 1972
- 4) Crandall, ED, Staub, NC, Goldberg, HS, Effros, RM: *Recent developments in pulmonary edema*. Ann Intern Med 99:808, 1983
- 5) Dzau VJ: *Renal and circulatory mechanisms in congestive heart failure*. Kidney Int 31:1402, 1987
- 6) Kubo SH: *Neurohormonal activity in congestive heart failure*. Crit Care Med 18:S39, 1990
- 7) Rocco VK, Ware AJ: *Cirrhotic ascites: pathophysiology, diagnosis and management*. Ann Intern Med 105:573, 1986
- 8) Humphreys, MH: *Mechanisms and management of nephrotic edema*. Kidney Int 45:266, 1994
- 9) Rose, BD: *Diuretics*. Kidney Int 39:336, 1991
10. Bock, HA, Stein, JH: *Diuretics and the control of extracellular fluid volume: Role of counterregulation*. Semin Nephrol 8:264, 1988
- 11) Pockros, PJ, Esrason, KT, Nguyen, C, et al: *Mobilization of malignant ascites with diuretics is dependent on ascitic fluid characteristics*. Gastroenterology 103:1302, 1992
- 12) Ikram, H, Chan, W, Espiner, EA, Nicholls, MG: *Hemodynamic and hormone responses to acute and chronic furosemide therapy in congestive heart failure*. Clin Sci 59:443, 1980