

Actualități în diagnosticul și tratamentul edemului pulmonar acut

The diagnosis and treatment of the acute pulmonary edema – up to date

Dr. Cristian MILITARU¹, Dr. Ruxandra DELIU², Șef Lucr. Dr. Ionuț DONOIU³

¹Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu”, București

²Spitalul Clinic Județean de Urgență, Craiova

³Disciplina Cardiologie, Universitatea de Medicină și Farmacie, Craiova

REZUMAT

Edemul pulmonar acut reprezintă o urgență medicală des întâlnită și este caracterizat de dispnee severă cu ortopnee și stază pulmonară, cauzate de insuficiența ventriculară stângă. Terapiile farmacologice și nonfarmacologice specifice trebuie inițiate rapid și au ca obiectiv corecția hipoxemiei și scăderea postsarcinii ventriculului stâng. Acestea includ oxigenoterapie, ventilație mecanică noninvasivă și medicație de tipul diureticelor de ansă și vasodilatatoarelor. Deși simptomatologia se ameliorează rapid în majoritatea cazurilor, totuși mortalitatea intraspitalicească și pe termen scurt rămâne crescută. Pentru îmbunătățirea prognosticului acestor pacienți, managementul pe termen lung este la fel de important precum cel din momentul acut și include educație igienico-dietetică, tratamentul corect și complet al bolii de bază și profilaxia factorilor precipitanți.

Cuvinte cheie: edemul pulmonar acut, insuficiență cardiacă acută, dispnee, tratament diuretic, vasodilatatoare

ABSTRACT

Acute pulmonary edema is an often encountered medical emergency characterized by severe shortness of breath, orthopnea and pulmonary overload caused by left ventricular failure. The specific pharmacological and nonpharmacological therapies should be administered rapidly and their objective is to correct the hypoxemia and reduce the left ventricular afterload. Although the symptoms often regress quickly, the in-hospital and short-term mortality remain high. To improve the prognosis of these patients, long-term management is as important as the one in the acute setting, and includes the patient education, the correct and complete medical treatment of the subjacent heart disease and the prevention of risk factors.

Keywords: acute pulmonary edema, ventricular failure, shortness of breath

INTRODUCERE

Edemul pulmonar acut (EPA) face parte din spectrul mai larg al sindroamelor de insuficiență cardiacă acută (ICA), una din cauzele cele mai frecvente de prezentare în serviciile de primiri urgențe. Conform ghidurilor Societății Europene de Cardiologie (ESC), EPA este

caracterizat de ortopnee severă cu tahipnee, rari subcrepitante în peste jumătate din câmpurile pulmonare și scăderea saturației spontane de oxigen sub 90% (1). În articolul de față, vom prezenta elemente de diagnostic și tratament al EPA, cu un accent deosebit pe recunoașterea rapidă a tabloului clinic și pe administrarea corectă a terapierilor specifice, așa cum rezultă din cele

Adresă de corespondență:

Dr. Cristian Militaru, Institutul de Urgență pentru Boli Cardiovasculare „Prof. Dr. C.C. Iliescu, București
E-mail: crmilitaru@gmail.com

mai noi ghiduri și studii clinice care au abordat această patologie (1-3).

SINDROAMELE DE INSUFICIENȚĂ CARDIACĂ ACUTĂ

Înainte de a aprofunda elementele specifice de diagnostic și tratament al EPA, vom prezenta clasificarea insuficienței cardiace acute în sindroame, conform tabloului clinic la prezentare (Fig. 1):

- Insuficiență cronică decompensată – caracterizată de progresia lentă a simptomelor la un pacient cu istoric de IC; clinic pacientul prezintă în general stază sistemică și pulmonară;
- Edemul pulmonar acut – care se manifestă prin ortopnee severă însoțită de stază pulmonară și hipoxemie;
- IC hipertensivă – caracterizată de HTA severă la prezentare cu simptome de insuficiență ventriculară stânga (IVS), chiar în condițiile unei fracții de ejecție a VS normale;
- Șocul cardiogen – pacientul prezintă în general hipotensiune arterială (TA medie <60 mmHg) însoțită de semne de hipoperfuzie periferică (oligo-anurie, cianoza tegumentelor, deteriorarea funcției cognitive, congestie pulmonară);
- IC dreaptă izolată – manifestându-se ca un sindrom de debit cardiac scăzut, dar fără congestie pulmonară, ci cu stază sistemică (jugulare turgescențe, edeme periferice, ficat de stază);
- IC în contextul unui sindrom coronarian acut (SCA) – aproximativ 15% din pacienții cu SCA prezintă și semne de IC (1).

Este important de menționat că, deși aceste profiluri clinice nu sunt complet separate și se pot suprapune (Fig. 1), totuși, această clasificare are un rol important în triajul și managementul rapid al pacienților.

DIAGNOSTICUL EDEMULUI PULMONAR ACUT

Diagnosticarea EPA începe cu *anamneza* rapidă, dar amănunțită, care are ca obiective determinarea antecedentelor personale patologice, istoricului de IC, duratei și gravității simptomelor. De cele mai multe ori, pacienții prezintă fenomene de insuficiență cardiacă în antecedente, cu dispnee progresiv agravată în ultimele zile/săptămâni, până la dispnee severă cu ortopnee, moment în care pacientul apelează la serviciile

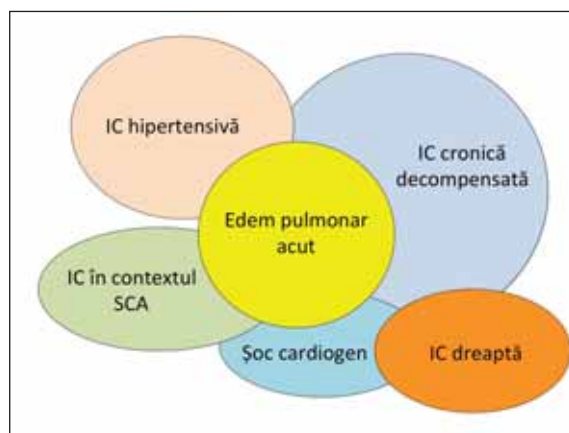


FIGURA 1. Clasificarea insuficienței cardiace acute.

medicale. Din punct de vedere temporal, pacienții cu EPA ajung în serviciile de primire urgențe de cele mai multe ori în timpul nopții. Anamneza suplimentară poate evidenția eventuale elemente precipitante, cum ar fi sindroame coronariene acute (SCA), aritmiile, hipertensiune arterială necontrolată, infecții respiratorii sau nerespectarea regimului igienico-dietetic. Un accent deosebit trebuie pus pe identificarea SCA, deoarece la pacienții vârstnici sau la pacienții diabetici, un episod coronarian se poate manifesta mai degrabă cu semne de IC, angina pectorală putând să lipsească.

Examinarea clinică trebuie să înceapă cu evaluarea generală a pacientului. Starea generală a acestuia este prin definiție alterată, prezentând dispnee severă cu ortopnee, motiv pentru care nu poate tolera decubitul dorsal. Alte semne care caracterizează EPA sunt tahipneea, transpirațiile profuze și cianoza perioronazală. Starea cognitivă este câteodată deteriorată, pacientul fiind în general anxios și agitat psiho-motor.

Evaluarea tensiunii arteriale (TA) este un alt element clinic important care poate direcționa managementul medicamentos al pacientului și poate da indicii în legătură cu prognosticul acestuia. Studiile au demonstrat că valori scăzute ale TA la internare reprezintă un factor de risc independent pentru mortalitate, pe când o valoare crescută a TA la prezentare este un element de prognostic pozitiv (4).

Auscultația cardiacă evidențiază de obicei alura ventriculară crescută cu zgomote cardiace regulate (ex. tahicardie compensatorie, flutter atrial) sau zgomotele cardiace neregulate (fibrilație atrială). Suflurile sistolice de insuficiență mitrală și tricuspidiană sunt des întâlnite, dar se pot decela și sufluri de stenoză sau insuficiență aortică (5). Un alt element specific este prezența zgomotului cardiac 3 (galopul protodiastolic),

care semnifică presiuni crescute de umplere la nivelul ventriculului stâng.

Auscultația pulmonară evidențiază raluri subcrepitante de stază prezente în cel puțin jumătate din aria de proiecție a câmpurilor pulmonare, începând de la baze și urcând uneori până la vârfurile pulmonare (în aceste cazuri, prezența ralurilor poate fi auzită și cu urechea liberă, fără stetoscop). În afară de ralurile de stază, pacienții pot prezenta și raluri bronșice (în cazul unei boli pulmonare cronice obstructive acutizate) sau crepitante (în cazul pneumoniei). De asemenea, se pot decela zone de matitate cauzate de revărsat pleural, care în cazul IC este în general bilateral. Un alt element sugestiv pentru EPA este tusea productivă, cu spută rozacee, aerată. În cazul sputelor hemoptoice însă, trebuie avut în vedere diagnosticul diferențial cu tromboembolismul pulmonar (TEP).

Este obligatorie atât efectuarea *electrocardiogramei* (ECG) inițiale cu 12 derivații, cât și monitorizarea continuă ECG și măsurarea continuă a *saturației arteriale de oxigen* cu ajutorul pulsoximetrului, până la stabilizare. Electrocardiograma este rareori normală și poate evidenția substratul bolii cardiace de bază, cum ar fi: boală cardiacă ischemică cu o eventuală sechelă de infarct, infarct miocardic acut, fibrilație atrială cu ritm rapid sau bradicardie secundară unui bloc atrioventricular. Obligatorie este și efectuarea unei *radiografii pulmonare*, necesară pentru confirmarea stazei alveolare, dar și pentru posibila identificare a unei infecții pulmonare sau a unui sindrom lichidian pleural.

Din punctul de vedere al diagnosticului *paraclinic*, Societatea Europeană de Cardiologie (ESC) recomandă (2) efectuarea următoarelor analize de laborator la prezentare:

- Peptidul natriuretic (BNP sau NTproBNP) – poate diferenția dispneea de cauză cardiacă de cea de cauză noncardiacă: valori ale BNP <100 pg/ml sau NTproBNP <300 pg/ml sugerează o cauză noncardiacă, însă valorile crescute nu elimină, totuși, posibilitatea unei patologii principale noncardiace care să decompenseze cordul;
- Hemoleucograma completă – poate evidenția eventuale elemente precipitante (anemie, stare infecțioasă cu leucocitoză);
- Creatinina, ureea și ionograma serice – dozate la internare și la fiecare 1-2 zile, mai ales în cazul tratamentului diuretic intensiv;
- Transaminazele serice – pot fi crescute din cauza aportului arterial hepatic deficitar,

dar și stazei venoase (ficat de stază). Valori modificate ale transaminazelor identifică pacienți la risc, cu prognostic rezervat (6-8);

- Glicemia – aproape jumătate din pacienții cu ICA prezintă diabet zaharat (9);
- Troponinele – la pacienții cu suspiciune de SCA. De remarcat este faptul că markerii de necroză miocardică pot avea valori crescute și în sindroamele de ICA fără infarct miocardic acut;
- Gazometria arterială – nu este necesară de rutină, ci doar pentru pacienții la care pulsoximetria nu este disponibilă sau care necesită ventilație mecanică. Gazometria venoasă este în general suficientă pentru analiza pH și a pCO₂;
- D-Dimeri – la pacienții la care se suspectează TEP;
- Determinarea funcției tiroidiene – la pacienții cu IC nou diagnosticată, deoarece atât hipo- cât și hipertiroidismul pot fi elemente precipitante ale IC.

Efectuarea *ecocardiografiei* este necesară în urgență doar la pacienții cu șoc cardiogen sau instabilitate hemodinamică persistentă, în rest fiind recomandată în primele 48 de ore (2). Ecografia poate identifica aspecte ale bolii cardiace de bază: valvulopatie, cardiopatie ischemică, cardiomiopatie hipertrofică sau dilatativă. Un aspect important ecografic asupra căruia ne vom opri este evaluarea fracției de ejecție a ventriculului stâng (FEVS). Conform ultimului ghid al ESC, pacienții sunt împărțiți în trei clase de fracție de ejecție păstrată (FEp) – FEVS ≥ 50%, fracție de ejecție redusă (FEr) – FEVS < 40% sau fracție de ejecție medie (FEm) – FEVS între 40 și 49% (2). Această clasificare are o relevanță deosebită în managementul pacienților și alegerea terapiei medicamentoase pe termen lung. Astfel, la pacienții suferind de IC cu FEr, următoarele clase de medicamente au demonstrat o scădere semnificativă a mortalității: inhibitorii enzimei de conversie a angiotensinei (IEC) (10–13), beta blocantele (14–20) și antagoniștii de mineralocorticoizi (21,22). Însă la pacienții cu FEp sau FEm, nici o clasă de medicamente nu a reușit să obțină o scădere semnificativă statistic a mortalității. Din punct de vedere epidemiologic, incidența IC cu FEp poate fi între 22 și 73%, iar acești pacienți tind să fie mai în vârstă, de sex feminin, cu istoric de hipertensiune arterială (HTA) și fibrilație atrială (2). Datele din registrele internaționale arată că mortalitatea este mai ridicată la pacienții cu FEr (23,24).

TABELUL 1. Prevalența și mortalitatea edemului pulmonar acut în registrele internaționale de insuficiență cardiacă acută

	RO-AHFS (31) România n = 3224	EHFS II (32) Europa n = 3580	ATTEND (33) Japonia n = 4842	ALARM HF (34) International n = 4953	OFICA (35) Franța n = 1468	AHEAD (36) Cehia n = 4153	IN-HF (37) Italia n = 1855	ESC-HF Pilot (38) Europa n = 1892
Prevalența EPA (%)	28.7	16.2	60	37	38	18.4	27	13.3
Mortalitatea intraspitalicească în cazul EPA (%)	7.4	9.1	-	7.4	7.3	7.1	6.4	5.6

MANAGEMENTUL EPA

După diagnosticarea EPA, este vitală inițierea cât mai rapidă a terapiei specifice farmacologice și nonfarmacologice (Tabelul 1). Concomitent cu acestea, este necesară și identificarea unor posibile condiții precipitante care să necesite tratament specific suplimentar astfel: SCA -> revascularizare; TEP -> anticoagulare; aritmii -> cardioversie sau controlul ritmului; revărsat pleural masiv -> toracocenteză; valvulopatie acută -> intervenție chirurgicală urgentă.

Tratamentul nonfarmacologic specific constă în administrarea de oxigenoterapie la valori ale SaO₂ < 90% (conform ghidului ESC). Dacă dispneea nu se ameliorează, se poate apela la ventilație mecanică noninvazivă, în general în modul CPAP (presiune pozitivă continuă). Este recomandată utilizarea ventilației mecanice noninvazive la pacienții care se mențin tahipneici (> 25 respirații/minut) și hipoxemici (SaO₂ < 90%) în ciuda oxigenoterapiei (2). Ventilația mecanică noninvazivă a demonstrat o îmbunătățire rapidă și semnificativă a simptomatologiei, însă rămâne controversat efectul său asupra scăderii mortalității (25-27). Un alt aspect care merită menționat este faptul că ventilația mecanică poate produce scăderea TA, așa că este necesară monitorizarea continuă a TA în timpul terapiei. O altă măsură nonfarmacologică recomandată în cazul EPA este montarea unei sonde urinare pentru monitorizarea eficientă a diurezei, mai ales în contextul tratamentului diuretic.

Terapia farmacologică specifică în faza acută urmărește scăderea postsarcinii și implică a stazei pulmonare. Cele mai des utilizate categorii de medicamente sunt diureticele și vasodilatatoarele. Diureticele de ansă (furosemid) se vor administra intravenos (iv), în infuzie continuă sau intermitent. Administrarea se face sub controlul TA, al diurezei, al ionogramei și al funcției renale.

Deși diureticele de ansă rămân cea mai utilizată categorie medicamentoasă în cazul EPA în România, totuși există dovezi că medicația

vasodilatatoare (nitrați), ar trebui să reprezinte prima linie terapeutică în cazul pacienților cu HTA la prezentare. S-a demonstrat că majoritatea pacienților cu EPA nu prezintă congestie sistemică, ci doar pulmonară, sugerând faptul că mecanismul fiziopatologic incriminat nu este o creștere absolută a volemiei (cum este cazul altor forme de IC), ci mai degrabă o redistribuție a volumului sanguin (28). Astfel, administrarea de vasodilatatoare (nitroglicerina în infuzie continuă) are un dublu efect pozitiv de scădere a postsarcinii, prin arteriodilatație, cât și a presarcinii, prin venodilatație. Reacția adversă cel mai des întâlnită la administrarea de vasodilatatoare este hipotensiunea arterială, de aceea TA trebuie monitorizată continuu. O altă categorie medicamentoasă cu proprietăți vasodilatatoare o reprezintă opiaceele (morfină), care au și beneficiul scăderii anxietății și agitației psihomotorii, însă există controverse legate de creșterea mortalității după administrarea acestora (29,30).

După stabilizarea pacientului, acesta poate fi mutat din aria de monitorizare continuă (US-TACC – unitatea de supraveghere și tratament avansat al pacienților cardiaci critici) într-un salon din secție, astfel începând a doua etapă a managementului acestuia. Obiectivele acestei etape sunt monitorizarea și ameliorarea simptomatologiei (dispnee, fatigabilitate), a stazei (este posibil ca pacientul să prezinte stază subclinică) și inițierea terapiei medicamentoase cronice recomandate pentru boala cardiacă de bază (beta blocante, IEC, antagoniști de mineralocorticoizi, conversia de la diuretice iv la cele cu administrare orală). Acesta este momentul când pacientului trebuie să i se acorde și primele lecții de educație igienico-dietetică (dietă hiposodată, hidratare adecvată, menținerea unei mase corporale în limite normale) și educație preventivă necesară (vaccinare antigripală). Externarea prematură, înainte de stabilizarea completă a pacientului poate conduce la noi episoade de decompensare și respitalizare, crescând mortalitatea la 30 de zile.

PROGNOSTICUL PACIENȚILOR CU EPA

CONCLUZII

În marile registre de insuficiență cardiacă acută, mortalitatea intraspitalicească la pacienții cu EPA a fost între 5 și 9% (Tabelul 1). Elementele care s-au dovedit predictori independenți ai mortalității au fost: vârsta, hipotensiunea arterială la prezentare, FEVS scăzută și disfuncția renală. Aceste elemente ar trebui folosite pentru identificarea pacienților la risc, pentru care este necesară o urmărire mai atentă, atât în timpul spitalizării, cât și după externare.

Edemul pulmonar acut reprezintă o urgență medicală des întâlnită, cu un tablou clinic specific, caracterizat de dispnee severă cu ortopnee și stază pulmonară. Terapiile specifice farmacologice și nonfarmacologice trebuie inițiate rapid și au ca obiectiv corecția hipoxemiei și scăderea postsarcinii ventriculului stâng. Deși simptomatologia se ameliorează rapid în majoritatea cazurilor, mortalitatea intraspitalicească și pe termen scurt rămâne crescută.

BIBLIOGRAFIE

- Dickstein K., Cohen-Solal A., Filippatos G. et al.** ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2008; 29(19):2388-442.
- Ponikowski P., Voors A.A., Anker S.D. et al.** 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J.* 2016; 37(27):2129-200.
- McMurray J.J. V., Adamopoulos S., Anker S.D. 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. *Eur Heart J.* 2012; 33(14):1787-847.
- Gheorghide M., Abraham W.T., Albert N.M. et al.** Systolic blood pressure at admission, clinical characteristics, and outcomes in patients hospitalized with acute heart failure. *JAMA.* 2006; 296(18):2217-26.
- Greenberg B., Kahn A.M.** Clinical Assessment of Heart Failure. In: Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Libby P, editors. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2011. p. 505-16.
- van Deursen V.M., Damman K., Hillege H.L. et al.** Abnormal liver function in relation to hemodynamic profile in heart failure patients. *J Card Fail.* Elsevier; 2010;16(1):84-90.
- Nikolaou M., Parissis J., Yilmaz M.B. et al.** Liver function abnormalities, clinical profile, and outcome in acute decompensated heart failure. *Eur Heart J.* 2013; 34(10):742-9.
- Biegus J., Zymliński R., Sokolski M. et al.** Liver function tests in patients with acute heart failure. *Pol Arch Med Wewnętrznej.* 2012; 122(10): 471-9.
- Adams K.F., Fonarow G.C., Emerman C.L. 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.* Elsevier; 2005;149(2):209-16.
- The CONSENSUS Trial Study Group.** Effects of enalapril on mortality in severe congestive heart failure. Results of the Cooperative North Scandinavian Enalapril Survival Study (CONSENSUS). *N Engl J Med.* 1987; 316(23):1429-35.
- SOLVD Investigators.** Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventricular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med.* 1991; 325(5):293-302.
- Garg R., Yusuf S.** Overview of randomized trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. *JAMA.* 1995; 273(18):1450-6.
- Packer M., Poole-Wilson P.A., Armstrong P.W. et al.** Comparative effects of low and high doses of the angiotensin-converting enzyme inhibitor, lisinopril, on morbidity and mortality in chronic heart failure. ATLAS Study Group. *Circulation.* 1999; 100(23):2312-8.
- Packer M., Bristow M.R., Cohn J.N. et al.** The effect of carvedilol on morbidity and mortality in patients with chronic heart failure. U.S. Carvedilol Heart Failure Study Group. *N Engl J Med.* 1996; 334(21):1349-55.
- MERIT-HF Study Group.** Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet.* Elsevier; 1999; 353(9169): 2001-7.
- CIBIS-II Investigators and Committees.** The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomised trial. *Lancet.* Elsevier; 1999; 353(9146): 9-13.
- Hjalmarson A., Goldstein S., Fagerberg B. et al.** Effects of controlled-release metoprolol on total mortality, hospitalizations, and well-being in patients with heart failure: the Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in congestive heart failure (MERIT-HF). *MERIT-HF Study Group. JAMA.* 2000;283(10):1295-302.
- Packer M., Coats A.J., Fowler M.B. et al.** Effect of carvedilol on survival in severe chronic heart failure. *N Engl J Med.* 2001; 344(22): 1651-8.
- Packer M., Fowler M.B., Roecker E.B. et al.** Effect of carvedilol on the morbidity of patients with severe chronic heart failure: results of the carvedilol prospective randomized cumulative survival (COPERNICUS) study. *Circulation.* 2002; 106(17): 2194-9.
- Flather M.D., Shibata M.C., Coats A.J.S. et al.** Randomized trial to determine the effect of nebivolol on mortality and cardiovascular hospital admission in elderly patients with heart failure (SENIORS). *Eur Heart J.* 2005; 26(3):215-25.
- Pitt B., Zannad F., Remme W.J. 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(10): 709-17.
- Zannad F., McMurray J.J. V., Krum H. et al.** Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med.* 2011; 364(1): 11-21.
- Maggioni A.P., Dahlström U., Filippatos G. et al.** EURObservational Research Programme: regional differences and 1-year follow-up results of the Heart Failure Pilot Survey (ESC-HF Pilot). *Eur J Heart Fail.* 2013; 15(7): 808-17.
- Pocock S.J., Ariti C.A., McMurray J.J. V. et al.** Predicting survival in heart failure: a

- risk score based on 39 372 patients from 30 studies. *Eur Heart J.* 2013; 34(19): 1404–13.
- 25. Gray A., Goodacre S., Newby D.E. et al.** Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *N Engl J Med.* 2008; 359(2): 142–51.
- 26. Weng C.-L., Zhao Y.-T., Liu Q.-H. et al.** Meta-analysis: Noninvasive ventilation in acute cardiogenic pulmonary edema. *Ann Intern Med.* 2010; 152(9): 590-600.
- 27. Vital F.M.R., Ladeira M.T., Atallah A.N.** Non-invasive positive pressure ventilation (CPAP or bilevel NPPV) for cardiogenic pulmonary oedema. *Cochrane database Syst Rev.* 2013; (5):CD005351.
- 28. Clark A.L., Cleland J.G.F.** Causes and treatment of oedema in patients with heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2013; 10(3):156–70.
- 29. Peacock W.F., Hollander J.E., Diercks D.B. et al.** Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J.* 2008; 25(4): 205-9.
- 30. Iakobishvili Z., Cohen E., Garty M. et al.** Use of intravenous morphine for acute decompensated heart failure in patients with and without acute coronary syndromes. *Acute Card Care.* 2011; 13(2): 76-80.