

Венозен тромбоемболизъм – структура на диагностичния процес

Проф. Никола Алексиев,¹ доц. Асен Златев,¹ г-р Атанас Златев²

¹ Медицински център „Никола“

² СБАЛБ „Св. София“

Резюме

VTE е често и фатално, но лечимо заболяване при ранна, навременна и точна диагноза, една от най-трудните в медицинската практика. Предлага се опростена структура на диагностичния процес, протичаща в три последователни етапа. Първи етап – алгоритъм за пораждаване на СЪМНЕНИЕ за вероятен VTE, когато клиниката не може да бъде обяснена със сърдечно-съдово или белодробно заболяване. Втори етап – определяне на степента на КЛИНИЧНАТА ВЕРОЯТНОСТ за VTE, с помощта на различни валидизирани клинични правила. Трети етап – от установената степен на клинична вероятност (малка, средна, голяма), прилагайки различни диагностични методи, се съставят различни ДИАГНОСТИЧНИ АЛГОРИТМИ за потвърждаване на съмнението за вероятен VTE. Така предложената структурна схема на диагностично дирене осигурява бърза, ранна, своевременна и точна диагноза на VTE – важно условие за високо ефективно лечение и намалена смъртност.

Ключови думи: венозен тромбоемболизъм (VTE), диагноза, съмнение, клинична вероятност, клинични правила, диагностични алгоритми.

Venous thromboembolism – structure of the diagnostic process

Nikola Alexiev,¹ Asen Zlatev¹, Atanas Zlatev²

¹Medical Center Nikolanna, Sofia

²SBALBB St. Sofia

Abstract

VTE is a fatal and frequent, but curable disease, by early, prompt and precise diagnosis, one of the most difficult in medical practice. Based on own clinical experience and studies and on literature data, a 3 stage algorithm is presented. 1 stage – an algorithm for raising SUSPICION for probable VTE, when the clinical picture can not be explained with that of cardiovascular or pulmonary diseases. 2 stage – defining the degree of the CLINICAL PROBABILITY of VTE with the help of validated clinical rules. 3-rd stage – based on the degree of the clinical probability (small, medial or great) applying a variety of diagnostic methods, a variety of DIAGNOSTIC ALGORITHMS are presented. The proposed scheme of diagnostic algorithms ensures a quick, prompt, on time and precise diagnosis of VTE – important condition for efficient treatment and decreased mortality

Key words: venous thromboembolism (VTE), diagnosis, suspicion, clinical probability, clinical rules, diagnostic algorithms.

Венозният тромбоемболизъм (VTE) включва дълбока венозна тромбоза (ДВТ) и белодробен емболизъм (БЕ). Касае се за обобщено название на взаимно етиологично и патогенетично свързани етапи на единен болестен процес – тромбоза на дълбока периферна вена (най-често на долните крайници), разчупване на тромб с образуване на ембол и неговата емболизация в белодробните артерии и тяхното тромбозирание.¹

VTE е нарастващ по значимост проблем в световен мащаб. Той е заболяване предимно на възрастните над 40 г., с рязко нарастване над 60-годишна възраст, като тази честота се удвоява на всеки прибавени 10 години. Съотношението на заболялите мъже и жени е 1.2:1.0.

Честотата на VTE е 117.7/100 000, като 2/3 се дължат на ДВТ и 1/3 – на БЕ. В Америка годишно от VTE заболяват приблизително 1 милион жители, а умират около 600 000;² болничната смъртност възлиза на 7–10%, като при болните от вътрешни болести тя е 12.5%. Смъртността нараства с възрастта: при 40-годишна възраст тя е 2–3%, а над 70 години – 25%. VTE е на трето място по честота и смъртност при ССЗ и е по-честа причина за смърт от рак на млечните жлези (САЩ). Рецидивира в 30% от заболялите, като всеки следващ рецидив протича с по-тежка клинична картина.³

В зависимост от големината на ембола, процентната обтурация на белодробните артерии (над или под 50%) и клиничната картина на хемодинамични и респираторни прояви, се различават следните форми на VTE: масивен (с прояви на кардиогенен шок), субмасивен (с или без хемодинамични нарушения, превалират респираторните прояви), безинфарктен, инфарктен (при невъзможност от включване на колатералната компенсаторна белодробна циркулация поради СС и /или белодробни заболявания) и хронично рецидивиращ микроемболичен (бързо развитие на белодробно сърце).

ВТЕ е **предотвратимо** заболяване при следните условия: добро познаване на рисковите фактори, активното им издирване и приложение на ефективна профилактика. ВТЕ е **лечимо** заболяване при ранна, своевременно и точна диагноза, коректна и навременна терапия.

Диагнозата на ВТЕ е все още сериозно предизвикателство в медицинската практика.⁴ Ранната и точна диагноза е една от трудните задачи поради неспецифичните и пъстри като цветна палитра клинични картина без патомонични белези.¹

В табл. 1 са представени различните симптоми и физикални данни при 350 болни с диагноза БЕ, наблюдавани в Научния институт по белодробни болести.⁵

Диагностичните затруднения се дължат и на недостатъчната специфичност и чувствителност на диагностичните методи; въпреки въвеждането на нови диагностични методи (компресионна ултрасонография, спирална, хеликална, томография, компютърна томографска белодробна ангиография, магнитно-резонансна ангио- и венография и др.), нито един от тях не може сигурно да потвърди или изключи ВТЕ.⁶ Трудността в диагнозата се дължи и на факта, че ВТЕ мимикрира други заболявания (сърдечно-съдови, белодробни и др.). Все още голям процент (72%) от случаите с ВТЕ се диагностицират не приживе, а аутопсионно след фаталния край.⁶ Няма диагностичен метод с 100% чувствителност и специфичност, доказващ или изключващ ВТЕ. Комбинацията от различни методи (неинвазивни и инвазивни) стои в основата на новата стратегия за диагноза на ВТЕ.⁷

Цялата медицинска литература потвърждава значимостта на ранната и своевременно на диагноза, която предотвратява и намалява смъртността.⁸

Гръдна болка	72.5%	Остро белодробно сърце	22.4%
Внезапен задух	64.3%	Ритъмни нарушения	20.3%
Кашлица	56.3%	Алергични прояви	16.6%
Тахикардия	50.3%	Неврологични прояви	16.0%
Тахипнея	47.7%	Плеврално триене	13.8%
Сухи хрипове	36.0%	Коремни болки	10.6%
Кръвохрачене	29.1%	Иктер	9.7%
Фебрилитет	28.6%	Психични прояви	8.3%
Анемия	26.3%	Бъбречни прояви	5.4%
Цианоза	25.5%		

Табл. 1. Симптоми, признаци и физикални данни при 350 болни с БЕ

Стратегия за структуриране на диагностичния процес

Стратегията за структуриране на диагностичния процес се изгражда от три последователни и взаимно свързани етапи:

1. Пораждане на съмнение за ВТЕ.
2. Изграждане и степенуване на съмнението за клиничната вероятност за ВТЕ чрез клинични предсказващи правила.
3. Съставяне на диагностичен алгоритъм в зависимост от степента на клиничната вероятност.

Първата стъпка в диагнозата на ВТЕ е зараждане на съмнение за възможност за това заболяване. Винаги, при всеки случай, да имаме предвид тази диагноза при първа среща с болния. Ако не мислим за диагнозата ВТЕ, никога няма да можем да я поставим рано и своевременно.

Необходими условия за пораждаване на съмнение за ВТЕ са: взимане на щателна анамнеза за откриване на рисковите фактори, водещи до това заболяване; прецизно физикално изследване и извършване на рутинни диагностични изследвания (за ДВТ – белодробна рентгенография, електрокардиограма, кръвно-газов анализ).

Бъдете бдителни! Подозирайте, съмнявайте се за ВТЕ! Има ли рискови фактори? Има ли необяснимо несъответствие между анамнеза, симптоми, физикални признаци, данни от рутинни изследвания? Наличието на несъответствия между тях е важна улика, пораждаща съмнение за вероятно наличие на ВТЕ. Високото ниво на съмнение е от решаващо значение за успешна диагноза. Големият проблем, който пречи на успешната диагноза, е пропускът да се предвиди диагнозата ВТЕ.⁹ Съмнението се засилва, когато симптомите, признаците и данните от рутинните изследвания не се обясняват с диагнозата на сърдечно-съдови и/или белодробни заболявания.

След пораждаване на съмнение, следваща стъпка е оценката на клиничната вероятност за ВТЕ. Тя се извършва преди диагностичните тестове, с точкова оценка на комбинация от рискови фактори, симптоми, признаци, физикални данни, рутинни изследвания (рентгенография, ЕКГ, КГА), включени в **предместови предсказващи правила**. Най-често използваните точкови таблици са на Wells и Le Gal (табл. 2 и 3).

Лабораторни изследвания

Определяне на стойностите на D-димер

Най-чувствителният маркер за активирано кръвосъсирване (формиране и разпадане на кръвен съсирек). Много чувствителен, но неспецифичен тест за ВТЕ. Има голяма отрицателна предсказ-

ЗАДУХ с:	
■	гръдна болка (97%)
■	тахикардия
■	тромбофлебит; флеботромбоза
■	Висока диафрагма, разширен и отрязан десен корен, признак на Westermark
■	ЕКГ-белези за деснокамерно натоваарване
■	хипоксемия, хипокапния
ЗАДУХ без:	
■	патологична белодробна физикална находка
ГРЪДНА БОЛКА с:	
■	задух
■	повърхностно, плитко, ускорено дишане
■	засилваща се при опит за дълбоко дишане
■	тромбофлебит; флеботромбоза
■	Висока диафрагма, разширена и отсечена дясна коренна сянка, признак на Westermark, признак на Hampton
■	ЕКГ-белези за деснокамерно натоваарване
■	хипоксемия с хипокапния
ГРЪДНА БОЛКА без:	
■	ЕКГ и лабораторни данни за миокарден инфаркт, <i>angina pectoris</i>
■	данни за дисекция на аортна аневризма
■	данни за спонтанен пневмоторакс

Табл. 2. Диагностични констелации, пораждащи съмнение за ВТЕ

ваща стойност. Нормалните стойности до 500 ng/ml изключват възможността за ВТЕ. Чувствителността му се определя от вида на теста. Тя е много голяма при използване на „бърз“ ELISA-тест (100% отрицателна предсказваща стойност) и голяма и средна със SimpleRED теста (85%) отрицателна предсказваща стойност.

Газов анализ на кръвта

Друго рутинно изследване е определянето на газовия състав на артериалната кръв. При БЕ се установява хипокапния с хипоксемия.

ЕКГ

ЕКГ е нормална при млади лица без предхожаци заболявания. Най-чести промени са признаци на деснокамерно натоваарване, включително повишена скорост на регургитационния трикуспидален кръвоток, пълн или непълн десен бедрен блок, инверсия на Т-вълната в прекордиалните отвеждания, S-вълна в I отвеждане и инверсия на Q- и Т-вълните в III отвеждане (S1Q3T3). Тези промени, при включване на компенсаторна колатерална белодробна циркулация, са краткотрайни.

Клинична характеристика	Точки
Предхождащ ВТЕ	1.5
Сърдечна честота над 100 уд./мин.	1.5
Операция (до 4 месеца) или имобилизация (>3 месеца)	1.5
Клинични признаци за ДВТ (болка, оток)	3.0
Алтернативна диагноза – по-малко вероятна от БЕ	3.0
Кръвохрачене	1.0
Рақ/лечение до 6 месеца или палиативно лечение	1.0
Малка клинична вероятност	< 2
Средна клинична вероятност	2–6
Голяма клинична вероятност	>7
Липса на вероятност за БЕ	до 4
Вероятност за БЕ	> 4

Табл. 3. Система на Wells,¹⁰ ревизирана през 2001 г.

Ехокардиография (ЕхоКГ) и Доплерова ехокардиография

Индиректни признаци за БЕ:1) повишено систолно налягане в белодробната артерия (скъсено време до пиковата скорост в систола в изхода на ДК; повишена скорост на регургитационния трикуспидален кръвоток над 3–3.5 m/sec; 2) дилатирана долна празна вена с намален инспираторен колапс <40%; 3) деснокамерна дисфункция/дилатация, дискинезия на междукамерната презграда, сегментна хипокинезия.

Директни признаци – директно визуализиране на тромб в главния клон на белодробната артерия и десните сърдечни кухини с трансезофагеална или транссторакална ЕхоКГ.¹²

Рутинна рентгенография на белите дробове

Често нормална; за БЕ говорят следните промени – ограничена олигемия (признак на

Клинична характеристика	Точки
Възраст над 65 години	1.0
Предхождащ ВТЕ	3.0
Операция с анестезия или фрактура на голем крак	2.0
Активен злокачествен процес	2.0
Болка в крака	3.0
Кръвохрачене	2.0
Оток на крак	4.0
Сърдечна честота:	
75–94 уд./мин.	3.0
95 уд./мин.	5.0
Малка клинична вероятност	0–3
Средна клинична вероятност	4–10
Голяма клинична вероятност	>11

Табл. 4. Система на Le Gal,¹¹ ревизирана Женевска таблица (2006 г.)

Westermarck), висока, по-често гясна гуафразма със запазена подвижност, разширена гясна главна десцендираща белодробна артерия (псевдотуморен корен – признак на Palla), гърбица на Hampton – псевдоплевродиафрагмален излив, но с конвекситет медиално; реален плеврален излив.

Венография

Все още златен стандарт за диагноза на ДВТ – инвазивен метод, технически трудоемък, алергични реакции към контрастната материя (обостря бъбречни заболявания).¹³

Венозна компресионна ултрасонография (КУС)¹⁴

Метод на избор за бърза, неинвазивна, без противопоказания, диагноза на ДВТ до леглото на болния и амбулаторно. Той е подходящ за диагноза на ДВТ на проксималните вени (на бедрото), но не на дисталните (на подбедрицата).

Дуплекс ултрасонография + пулсов и цветен Доплер Улеснява идентификацията на вените.

Вентилационно/перфузионна сцинтиграфия

Според критериите на проучването PLOPED I, тази сцинтиграфия е с:

- голяма вероятност за БЕ при наличие на над 2 големи (над 75% от площта на сегмента) нееднакви перфузионни сегментни дефекти – БЕ в 88%;

- средна вероятност – 1 среден до 2 големи нееднакви перфузионни сегментни дефекти – БЕ в 33%;

- малка вероятност – няколко малки, несегментни, перфузионни дефекти – БЕ в 12%;

- почти нормална – следи от сърдечната сянка, хилуси, средостение;

- нормална – без перфузионни дефекти – БЕ в 8%.¹⁵

Съмнение за БЕ се поражда и при разминаване (несъответствие) между вентилационната и перфузионната сцинтиграфия (нормална вентилационна при нарушена перфузионна); на местата на перфузионните дефекти рентгенографията е непроменена. Нормална и почти нормална В/П сцинтиграфия изключва БЕ в 96%. В/П сцинтиграфии от малка или средна вероятност също така изключват БЕ. Тази от голяма вероятност потвърждава БЕ, особено в съчетание с голяма клинична вероятност (по таблицата на Wells).¹⁶

Компютърна томография

КТ придобива нарастваща значимост за диагноза на БЕ със следните възможности: не-

инвазивна техника за образно, директно, изобразяване на белодробните артерии и вени на долните крайници и таза и на емболите в тях; широко достъпна, евтина, с възможности за голям пространствен анализ на скениране; изобразява и други структури на гръдния кош – белодробен паренхим, средостение (възможности за алтернативна диагноза). Противопоказания: увредена бъбречна функция, алергия към йод, бременост.

Видове КТ:

- Традиционна – не се използва поради дълъг период на изобразяване, некачествени образи на белодробните артерии.

- Спирална, хеликална, аксиална, едноканална (ХКТ). Дава бърз (за 20 секунди) и качествен съдов образ. Методиката е с 91% специфичност и чувствителност, за главни белодробни артерии – 100%, за лобарни – 85%, за сегментни – 62%, и за субсегментни – 21–30%. ХКТ има положителна предсказваща стойност за тромб в главните белодробни артерии 100%, за лобарните – 85%, за сегментните – 60%. ХКТ дава фалшиво положителни данни за тромб в главните белодробни артерии – 0%, в лобарните – 15%, в сегментните – 38%. Следователно, ХКТ може да диагностицира БЕ в главните и лобарните белодробни артерии, но не в сегментните и субсегментните белодробни артерии. Нормалната ХКТ редуцира значително вероятността за БЕ, но не го изключва (проследяването открива БЕ в 5%).¹⁷ При комбинация с нормална венозна компресионна ултрасонография на долните крайници изключва сигурно БЕ.¹⁸

- Многодетекторна (двойно-, четворноканална) КТ. Тя е с по-голяма чувствителност от ХКТ, като четворната визуализира в 100% тромб в сегментните белодробни артерии и е с подобро визуализиране на субсегментните бронхи до 6 разклонение в 47%. Нормалната мултидетекторна КТ има отрицателна предсказваща стойност за БЕ в 99.1%.¹⁹

- Електронно-лъчева КТ – изобразява главни, лобарни и сегментни белодробни артерии (чувствителност 100%, специфичност 96%) и по-слабо субсегментните. Извършва не само структурен, но и функционален анализ (перфузия).²⁰

Компютър-томографска белодробна ангиография (КТА)

Неинвазивен метод, използван широко днес по избор, като стандарт за диагнозата на БЕ с чувствителност 100% и специфичност 94%. Изобразява белодробните артерии до ниво субсегментни съдове.²¹

	КВ	ДД	В/П	КУС	КТА	ХКТ	БА	МРА	ВГ	Р	ЕКгр
Малка	10	7	4	2	3	2	1	-	-	-	-
Средна	8	6	6	7	1	1	1	-	-	-	-
Голяма	0	5	6	5	2	2	-	1	1	1	-
Всичко	18	18	16	14	6	5	2	1	1	1	-

Табл. 5. Разпределение на диагностичните методи в зависимост от степента на клинична вероятност за БЕ
 КВ – Клинична вероятност; ДД – D-димер; В/П – Вентилационна/перфузионна сцинтиграфия; КУС – Венозна компресионна ултрасонография,¹⁴
 КТА – Компютър-томографска белодробна ангиография; ХКТ – Хеликална компютърна томография; БА – Белодробна ангиография;
 МРА – Магнитно-резонансна ангиография; ВГ – Венография; Р – Рентгенография; ЕКг – Електрокардиограма

Визуализира в 96% тромб в главните и лобарните белодробни артерии, в 68% – в сегментните и в 28% – в субсегментните. При малка клинична вероятност (таблици на Wells, Le Gal) КТА открива БЕ в 58%, при средна – в 92%, и при голяма – в 96% (данни от проучването PIONEER II).²² Може да се използва комбинирано, в един сеанс с КТ венография на вените на долните крайници и таза. Противопоказания – алергия към йодни препарати, бременност и нарушена бъбречна функция.²²

Магнитно-резонансна ангиография

Гадолин-ускорена триизмерна белодробна МРА. Неинвазивен, провеждащ се без катетеризация на белодробните артерии, бърз, точен метод с чувствителност 100% и специфичност 95–100%. Без риск от алергични реакции и йонизираща радиация. По ефективност съперничи на белодробната ангиография. Може да се комбинира в един сеанс с магнитно-резонансната венография на долните крайници и таза.²³

Белодробна ангиография

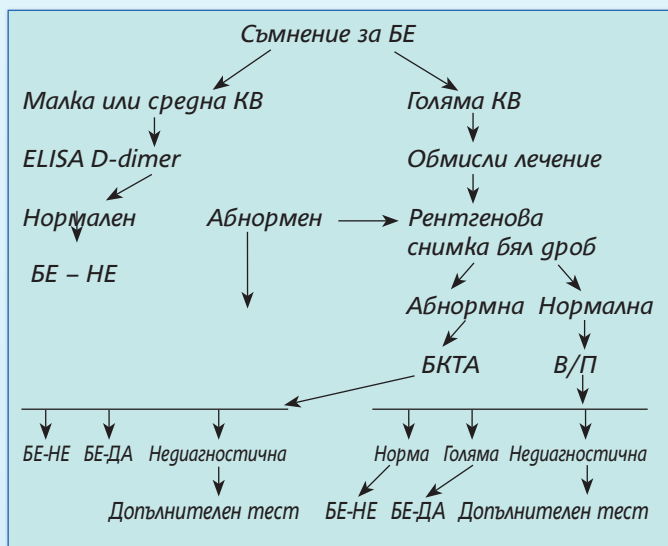
Все още златен, референтен стандарт за диагноза на БЕ. Реализира по-голям пространствен анализ от КТ и МРА и от дигиталната

субтракционна ангиография, визуализираща определени, по избор, клинични данни, рентгеновата снимка на белия дроб и В/П сцинтиграфия, клонове на белодробната артерия. Негоспатаъци – инвазивен метод (катетеризация на белодробните артерии), продължителна, трудоемка, скъпа. Странични явления в 4% и смъртност – в 0.5% от случаите.²⁴

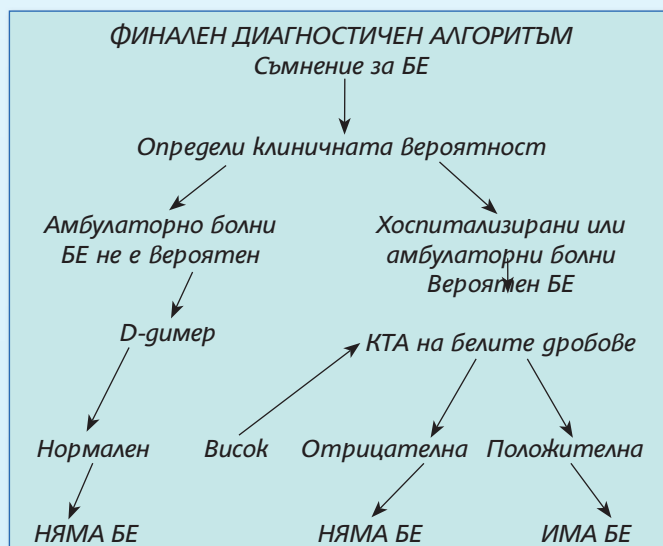
След пораждаване на съмнение за възможността за ВТЕ и степенуването му с определяне на клиничната вероятност с помощта на клиничните предсказващи правила (таблиците на Wells и на Le Gal) следва етапа на изграждане на диагнозата на ВТЕ – съставяне на диагностични алгоритми. Те се изграждат въз основа на степента на клиничната вероятност (3-етапна – малка, средна и голяма КВ, или 2-етапна – БТ не е вероятен или е вероятен) и включва последователните стъпки от приложението на различни диагностични методи.

В достъпната ни литература намерихме 13 диагностични алгоритми – 2 за ВТЕ и 11 за БЕ. В табл. 5 е представено разпределението на диагностичните методи в зависимост от степента на клинична вероятност.

От таблицата е видно, че най-често използван диагностичен метод в 11 диагностични



Фиг. 1. Диагностичен алгоритъм за БЕ²⁵



Фиг. 2. Финален диагностичен алгоритъм²⁶

Комбинация от ЕХО-кардиография и КУС – бърз тест при болничното легло	
ПРИ СЪОТВЕТНИ КЛИНИЧНИ ПРОЯВИ	
Увеличена дясна сърдечна камера или деснокамерна дисфункция и позитивиране на КУС	
БЕ	ЛЕЧЕНИЕ
Перфузионна сцинтиграфия (при възможност)	
Бърз транспорт в лаборатория за интервенционална кардиология	
При негативни резултати от КТ и КУС – индикация за КТА (при възможност)	
Когато състоянието се стабилизира – съответни образни тестове	
Препоръки на RIOPEP II – при жени, бременни и в детеродна възраст, първият образен тест трябва да бъде В/П сцинтиграфия за избягване на радиацията от КТ.	

Табл. 5. Препоръки от RIOPEP II – екстремни състояния

алгоритми е ДД и В/П сцинтиграфия (18 пъти), следвани от КУС и КТА (съответно 16 и 14 пъти). По-рядко се прилага ХКТ (6) и БА (5), а най-рядко – МРА, ВГ, Р и ЕКГ. При малка и средна КВ най-често използваните методи са – ДД, В/П сцинтиграфия, КУС и КТА (особено при средна КВ), а при голяма КВ – КУС, КТА и В/П сцинтиграфия. Прилагането на отделните методи зависи и от диагностичните възможности (налична апаратура) на здравните заведения.

На фиг. 1 е представен диагностичен алгоритъм за БЕ с начално използване на по-достъпни диагностични средства.

На фиг. 2. е представен диагностичен алгоритъм с начално използване на по-прецизни, бързи, трудно-достъпни диагностични методи.

От двете фигури е видно, че при малка и средна клинична вероятност основен метод за отхвърляне на диагнозата БЕ е определяне на стойността на D-димер – когато тя е пог 500 ng/ml, със сигурност няма БЕ. Това прави-

ло важи само, когато се използва методът на „бърза“ ELISA, а не SimpleRED теста. При голяма клинична вероятност нормалният резултат няма отхвърлящо диагностично значение. Когато стойността на D-димера при малка и средна клинична вероятност е висока и при голяма клинична вероятност е нормална, диагностичното търсене продължава с други методи (В/П сцинтиграфия, КУС, КТА).

В табл. 5 са представени препоръките за диагностициране на екстремни състояния при БЕ – масивен БЕ с кардиогенен шок.

Литература

1. Алексиев Н. Клинична картина на БЕ в Тромбофлебит и белодробна емболия. МФ, 1981, 157.
2. Heit JA. *ATV. Biology* 2008; 28:370.
3. Laporte S. *Circulation* 2008; 117: 171
4. Goldberg SZ, Piazza A, Sasahara M. *MPM*, 2007.
5. Злачев А. Дисертация 1996.
6. Perrie A et al. *EИЯ School courses VTE* 2008.
7. Perrier A. *ERJ* 2003;27:163.
8. AAFP & ACP. *Ann Fam Med* 2007; 5:52.
9. Goldhaber SZ. *AJM* 2007; 120; 827.
10. WellsPS et al. *Thromb & Haemost* 2001; 83:416.
11. Le Gal G et al. *Ann Int. Med* 2006; 144:165.
12. Белдобен тромбоемболизъм. Диагностика и лечение, Консенсус на БРГ (БДББ и БДК) 2, 005.
13. Kasal et al. *Thromb & Haemost* 2004; 97:655.
14. AAFP & ACP. *Ann Int Med* 20007; 146:454.
15. Gottschalk A. *J Nucl Med* 1993; 34.
16. Gottschalk A. *RGPH* 2000; 20:120.
17. Kearon CI. *CMAJ* 2003; 165 (2).
18. Nijueuter M, Huisman MV. *EJIM* 2005; 16:242.
19. Quanadli SD. *Radiology* 2000; 211.
20. Swensen SG et al. *Mayo Clinic Proce* 2002w; 77:130.
21. Wittman G. *Am J Roentg* 2007; 188:1255.
22. Stein PD et al. *Radiology* 2007; 242; 15.
23. Stein PD et al. *CHEST* 2003; 124:2.
24. Blann A. *BMJ* 2006.
25. Tapson VE. *NEJM* 2008; 358:10.
26. Goldhaber SZ, Piazza J. *Sasahara Medscape PM* 2007.
27. Stein PD et al. *Ann J Med* 2006.