

Plicní embolie: profylaxe, diagnóza, akutní léčba

Martin Radvan, Martin Kameník

Interní kardiologická klinika, Fakultní nemocnice Brno a Lékařská fakulta Masarykovy univerzity, Brno

Plicní embolie je po srdečním infarktu a mozkové příhodě třetí nejčastější příčinou kardi-ovaskulárního úmrtí. Zásady profylaxe trombembolické nemoci jsou nedílnou součástí péče v chirurgických i interních oborech. Tíže plicní embolie se pohybuje v celém spektru, od zcela asymptomatických forem po obstrukční šok, kdy prvním a jediným příznakem je náhlá smrt. Základem léčby málo a středně rizikových pacientů je antikoagulační terapie. Pro vysoce rizikové pacienty je k dispozici účinná trombolytická terapie, která má ovšem řadu kontraindikací a i při jejich respektování je zatížena rizikem krvácení, včetně fatálního. Donedávna jediná alternativa, kardiochirurgická embolektomie, je v současnosti nahrazována stále se rozšiřujícím spektrem katetrizačních metod.

Klíčová slova: plicní embolie, profylaxe, katetrizační léčba, trombolýza.

Pulmonary embolism: prophylaxis, diagnosis, acute therapy

Pulmonary embolism is the third most common cardiovascular reason for death after myocardial infarction and stroke. The principles of thromboembolic disease prophylaxis are an integral part of care in both surgical and internal medicine. The severity of pulmonary embolism ranges across the spectrum, from completely asymptomatic forms to obstructive shock, where the first and only symptom is sudden death. The mainstay of treatment for low- and intermediate-risk patients is anticoagulation therapy. For high-risk patients, effective thrombolytic therapy is available, but it has a number of contraindications and, even if these are respected, carries a risk of bleeding, including fatal. Until recently, the only alternative, cardiosurgical embolectomy, is now being replaced by widening spectrum of catheterization techniques.

Key words: pulmonary embolism, prophylaxis, endovascular treatment, thrombolysis.

Úvod

Akutní plicní embolie (PE) společně s hlubokou žilní trombózou tvoří takzvanou trombembolickou chorobu. PE vzniká při ucpání plicního tepenného řečiště zpravidla krevní sraženinou (embolem), jehož zdrojem jsou nejčastěji žíly dolních končetin nebo pánve. Po srdečním infarktu a cévní mozkové příhodě se jedná o třetí nejčastější kardiovaskulární příhodu s incidencí 39–115/100 000 obyvatel/rok. Mortalita není zanedbatelná: 10–30 % pacientů s diagnostikovaným akutním trombembolismem umírá do měsíce od prvních symptomů. Je pouze odhadováno, že další až čtvrtina pacientů má jako první symptom plicní embolie náhlou smrt. Možným pozdním následkem recidivující plicní embolie či

nekompletní rekanalizace po embolii první je chronická trombembolická plicní hypertenze (1). Vzácně do plicní cirkulace může embolizovat i jiný materiál (tuk při zlomenině velkých kostí, vzduch při kanylaci velké žíly nebo neurochirurgickém výkonu při poranění splavů, plodová voda, vzácně cizí těleso).

Rizikové faktory

Zpomalení krevního toku, poškození cévní stěny a zvýšená krevní srážlivost tvoří klasické Virchowovo trias (2). Vlivy prostředí, jako je obezita, kouření, delší imobilita, věk a těhotenství včetně šestinedělí, zvyšují nebezpečí vzniku TEN v řádu jednotek procent. Žilním trombembolismem jsou ohroženi jak chirurgičtí pacienti po velkých ope-

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest and financial disclosures:

None.

Funding/Support:

Supported by MZ ČR – RVO (FNBr, 65269705).

Cit. zkr: Interv Akut Kardiolog. 2024;23(2-3):64-68

<https://doi.org/10.36290/kar.2024.020>

Článek přijat redakcí: 29. 10. 2024

MUDr. Martin Radvan, Ph.D.

radvan.martin@fnbrno.cz

racích, tak pacienti interní, kde je dominující příčinou zánět a imobilizace. V klinické praxi se se zánětem žil v oblasti dolních končetin s následnou plicní embolií často setkáme po úrazech, v rámci pooperačních stavů, po delším cestování. Příčinou mohou být i vrozené poruchy srážlivosti, hormonální léčba, dále onkologické onemocnění, nebo kombinace výše uvedených stavů. Orální kontraceptiva všech generací zvyšují relativní riziko TEN, zejména pak v kombinaci s výše zmíněnými rizikovými vlivy prostředí. Absolutní riziko vzniku fatální plicní embolie je při jejich užívání ovšem nízké. Anamnéza trombembolie představuje absolutní kontraindikaci jejich užívání. V oblasti horních končetin může být příčinou flebotrombózy centrální žilní kanyla či zavedená elektroda, nelze vyloučit ani lokální útlak, například při postižení uzlin v axile nebo úžinové syndromy (například skalenický) často podpořené extenzivním cvičením.

Nenalezneme-li příčinu plicní embolie, označujeme ji jako idiopatickou.

Prevence

Přístupy k profylaxi se dělí na farmakologické a mechanické, často se vzájemně doplňují. Řada situací, například stav po výměně velkých kloubů, má své pevně dané postupy s oporou ve výsledcích velkých studií, jinde je postup dán spíše empiricky. Většina stavů ve vnitřním lékařství spojených s hospitalizací (například dekompenzace chronického srdečního selhání) při absenci kontraindikací podávání malé dávky nízkomolekulárního heparinu podkožní injekcí striktně vyžaduje. Podobné platí i pro většinu stavů pooperačních (ortopedie, chirurgie). Ačkoliv jsou krvácivé komplikace nižších dávek zřídka, vždy by tato terapie měla být podávána po pečlivém zvážení risk/benefit pro konkrétního pacienta. V případě absolutní kontraindikace chemoprofylaxe je nezbytné minimálně aplikovat bandáže dolních končetin jako profylaxi mechanickou.

Variantou prevence je i zavedení kavální filtru. Jedná se o zařízení v podobě „děstničku“ nebo „košíčku“ zavedené do dolní duté žíly (Obr. 1). Při nemožnosti adekvátní antikoagulace tento filtr brání u pacientů s hlubokou žilní trombózou v povodí dolní duté žíly případně fulminantní plicní embolii (3). Používáme jej i při nutnosti neodkladné

chirurgie v situaci akutní TEN či v některých případech intervenční terapie proximální hluboké žilní trombózy (4).

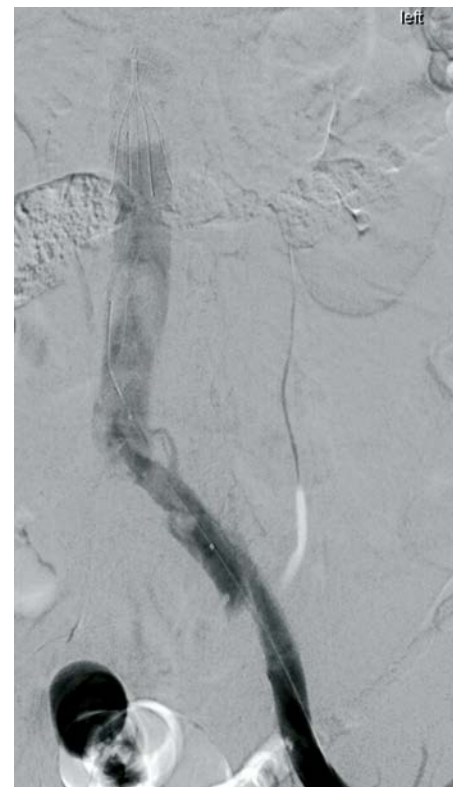
Prevence trombembolické choroby, ať už fyzikální nebo farmakologická, je nedílnou součástí péče o nemocné. Její opomenutí může mít pro ošetřující personál forenzní důsledky.

Diagnostika

Pomyslet na plicní embolii je prvním krokem k její úspěšné diagnostice a následné léčbě. Projevy PE jsou velmi rozmanité, zejména u starších pacientů. Zhoršení dušnosti nebo tolerance zátěže jsou často pozvolné, plíživé, jindy pacienti popisují typické náhlé zhoršení. Bolesti na hrudi mohou vést k záměně za akutní koronární syndrom. Palpitace jsou méně typické na rozdíl od synkopy. Krevní tlak je typicky snížený, nicméně ani hypertenze PE zdaleka nevylučuje. Hemoptýza je spíše příznakem pozdním a znamená již rozvinutý plicní infarkt. Výše uvedené symptomy mají ovšem širokou diferenciální diagnostiku. Na oddělení urgentního příjmu či v ambulanci se pacienti s výše uvedeným spektrem příznaků nebo jejich kombinací vyskytují běžně. Diagnosticko-terapeutické úsilí probíhá vždy paralelně. Na zahájení terapie nelze čekat do definitivního stanovení diagnózy. Při pravděpodobné diagnóze PE nebo zjevně hluboké žilní trombóze zejména proximální nesnese antikoagulační léčba odkladu. Stav pacienta se navíc může dynamicky změnit. Tomu odpovídá i nutnost jeho observace do definitivního stanovení diagnózy. Osobně preferujeme s respektkem ke kontraindikacím a po vyloučení aktivního krvácení podání bolusu nefrakcionovaného heparinu a teprve poté přistupujeme k dalším diagnostickým metodám.

Cílem akutní diagnostiky je vyloučit nejzávažnější stavy, v kardiologii pak zejména takzvanou velkou trojku (srdeční infarkt, plicní embolii a aortální disekci). Anamnézu a klinické vyšetření tak prakticky vždy doplňují laboratorní testy a zobrazovací metody. Jejich správná indikace a interpretace je zásadní pro stanovení správné diagnózy a současně k zabránění poškození pacienta nadbytečnými vyšetřeními včetně jejich nežádoucích efektů. Racionální hospodaření s omezenými materiálními a zejména personálními zdroji je

Obr. 1. Zavedený kavální filtr v dolní duté žíle, zdroj: archiv autora



pozitivním vedlejším důsledkem dodržování výše uvedeného.

Klinický nález zpravidla prokáže tachykardii (zde pozor na pacienty trvale užívající bradykardizující medikaci), na závažnější formy PE upozorní pokles krevního tlaku a snížená saturace krve kyslíkem. V klinickém obraze nutno zmínit zvýšenou náplň krčních žil. V akutním stavu je poslechový plicní nález typicky negativní. Diferenciálně diagnosticky spolu s RTG srdce a plic ale umožní odlišit srdeční selhání, pleurální výpotek, pneumothorax, pleuritidu, případně pneumonii (cave: infikovaný plicní infarkt).

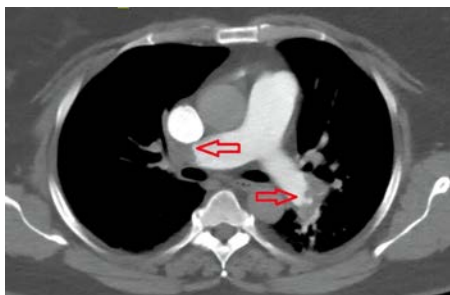
Elektrokardiograf krom tachykardie může ukázat přetížení pravého srdce (přechod septa v hrudních svodech je posunut doleva), nebo klasický obraz kmitu S ve svodu I současně s kmitem Q ve svodu III, inverzi T vln v pre-kordiu nebo blok pravého raménka Tawarova.

V biochemickém vyšetření krve se zaměříme na hodnotu troponinu, která je často mírně až středně zvýšená, hladina NT-proBNP má spíše prognostický a diferenciálně diagnostický význam, nezřídka bývá i dramaticky elevována. V krevním obraze je zpravidla mírná leukocytóza, případná vstupní anémie může hrát roli v rozhodování o strategii léčby.

Tab. 1. Riziková stratifikace plicní embolie dle Evropské kardiologické společnosti (převzato a upraveno dle Konstantinides et al. (5))

Riziko časného úmrtí	Hemodynamická nestabilita	Klinické parametry závažnosti dle PESI/sPESI	Dysfunkce pravé komory dle echa nebo CT	Kardiomarkery (troponin, NT-proBNP)
Vysoké riziko	+	+	+	+
Riziko	■ vyšší střední	+	+	+
	■ nižší střední	+	Jeden nebo žádný pozitivní	
Nízké riziko	-	-	-	-

Obr. 2. Kompletní obstrukce obou větví plicnice na CT angiografii, emboly označené červenými šipkami, Zdroj: archiv autora



Obr. 3. Srovnání velikosti pravé (49mm) a levé (31 mm) komory u pacientky s plicní embolií, CT angiografie, Zdroj: archiv autora



Důležité jsou parametry koagulace se stanovením D-dimerů. Jsou-li negativní, je plicní embolie nepravděpodobná, jejich případná elevace je ovšem nespecifická. Korekce na věk pacienta může dále zpřesnit jejich negativní prediktivní hodnotu a ušetřit pacienta dalších vyšetření. Na druhé straně při vysoce pravděpodobné PE doporučení odborných společností stanovení D-dimerů nepodporují a naopak navrhuji rovnou přikročit k zobrazovacím metodám.

Rentgenové vyšetření srdce a plic, ideálně včetně boční projekce, je stále zásadním, snadno dostupným a levným vyšetřením v akutní medicíně. Typické klínovité infiltráty vidíme spíše u subakutních případně sukcesivních forem, nicméně přínos prostého snímku vidíme zejména v diferenciální diagnostice. Zlatým standardem zobrazení plicní embolie je pak CT angiografie plicnice. Dokáže nejen zobrazit defekty v náplni plicního řečiště (Obr. 2), ale i odhalit dilataci pravé komory ve srovnání

s komorou levou (Obr. 3). Moderní spirální tomografy dokáží spolehlivě zobrazit i drobné emboly při přijatelném množství kontrastu a minimální radiační zátěži. Přesto je třeba je indikovat uvážlivě. Alternativou, například při těžší ledvinové nedostatečnosti nebo anamnéze alergické reakce na iodovou kontrastní látku, je provedení perfúzního nebo ventilačně-perfúzního skenu na oddělení nukleární medicíny. Ačkoliv scintigrafie není na většině pracovišť dostupná 24 hodin denně a 7 dní v týdnu, lze u oběhově stabilních pacientů za předpokladu jejich současné antikoagulační léčby vyčkat na definitivní stanovení diagnózy do dopoledních hodin nejbližšího pracovního dne. U oběhově nestabilních pacientů lze naopak diagnózu poměrně spolehlivě postavit i na základě echokardiografického vyšetření v kombinaci s duplexním zobrazením žil dolních končetin. Je-li u symptomatického pacienta přítomna dilatace a dysfunkce pravé komory a současně diagnostikována proximální hluboká žilní trombóza, je diagnóza plicní embolie prakticky jistá a další vyšetření není často nutné. Echokardiografie přispívá zhodnocením funkce a velikosti pravé komory k rizikové stratifikaci nemocných.

Riziková stratifikace

Rozdělení pacientů s diagnostikovanou plicní embolií usnadňuje rozhodování o terapeutické strategii. Aktuálně nejvíce prověřeným je systém PESI (pulmonary embolism severity index) a jeho zjednodušená verze sPESI (simplified pulmonary embolism severity index). Vyjádření v procentech znamená pravděpodobnost úmrtí v 30 dnech po prodělané plicní embolii. Nejméně rizikovi tak mohou být za jistých okolností léčeni i ambulantně, na druhé straně spektra pak budou jedinci od počátku směřovaní k vysoce intenzivní péči. Ještě složitější je situace u pacientů s PE komplikovanou srdeční zástavou, kde se kombinuje obstrukční šok s postresuscitačním stavem.

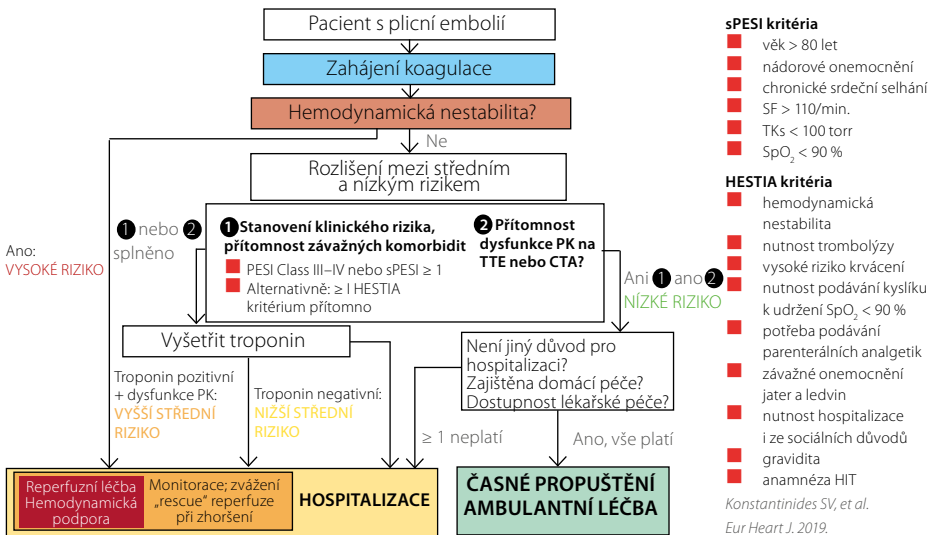
Odhad rizika je založen na klinických (tepová frekvence, krevní tlak, dechová frekvence, teplota, stav vědomí, saturace krve kyslíkem), laboratorních parametrech (troponin a NT-proBNP) a na vyšetření pomocí zobrazovacích metod (echo, CT angio). Zásadní dopad na prognózu má věk pacienta a dále případné kardiopulmonální komorbidity či onkologické onemocnění. Shrnutí v tabulce 1. Další přídatnou informaci o riziku oběhového zhroucení dosud relativně stabilizovaného pacienta s plicní embolií přináší hodnota laktátu a celková trombotická nálož (trombus in transit, současná přítomnost proximální hluboké žilní trombózy, apod.).

Terapie

Základem terapie trombembolické nemoci a tedy i plicní embolie je antikoagulační léčba. Apelujeme na časné zahájení léčby bezprostředně po vyslovení podezření. Na většině pracovišť je lékem první volby nízkomolekulární heparin s následným přechodem na přímá antikoagulantia (DOAC), případně warfarin. Na druhé straně tradiční podávání heparinu ve formě úvodního bolusu s následným kontinuálním podáváním si drží některé výhody. Zejména u rizikovějších pacientů (věk, renální funkce, celková křehkost, riziko krvácení) je pravidelný monitoring a dobrá dostupnost antidota (protaminu) v řadě situací přínosem. Bohužel aktuálně již menší četnost užívání heparinu vede i k menší zkušenosti s dávkováním. Kolísání cílových koagulačních hodnot může vést jak k nedostatečnému účinku, tak k riziku předávkování. Některé protokoly umožňují i podávání přímých perorálních antikoagulancií od počátku léčby, čehož lze využít zejména u méně rizikových a v ambulantní terapii (5). Léčba PE bez nutnosti hospitalizace je možná, nicméně předpokládá nejen málo rizikovou plicní embolií, ale i dobrou compliance pacienta i jeho zázemí a současně dobrou dostupnost zdravotní péče. Osobně jsme spíše zastánci krátké hospitalizace (36–48 hodin) k překlenutí nejvíce rizikového intervalu po stanovení diagnózy a zahájení léčby. Kratší pobyt v nemocnici umožní i zahájení pátrání po příčině plicní embolie.

Součástí terapie PE je i podpůrná léčba. Patří sem nejen inotropní podpora selháva-

Obr. 4. Diagnostický algoritmus plicní embolie, dle SV. Konstantinides a Z. Monhart



Současný algoritmus diagnosticko-léčebného postupu akutní plicní embolie je uveden v obrázku 4.

PERT (pulmonary embolism response team)

Tak jako před čtyřmi desetiletími prodělala díky rozvoji intervenční léčby vývoj terapie akutních koronárních syndromů, tak se dnes mění i akutní terapie plicní embolie. Současná a stále se dynamicky vyvíjející paleta možností terapie s významným dopadem na krátkodobou i dlouhodobou prognózu pacientů vede ke snaze koncentrovat léčbu těžších forem trombembolické nemoci na specializovaná pracoviště. Vznikají multiborové skupiny zaměřené na terapii těchto kritických stavů. Takzvaný PERT (pulmonary embolism response team) má za úkol selekci nejvíce rizikových pacientů ke správné terapii. Není zásadní, zda je veden intenzivistou, kardiologem nebo intervenčním kardiologem, který vlastní výkony přímo provádí. Důležitá je zejména zkušenost s léčbou nejtěžších forem plicní embolie a dobrá mezioborová spolupráce včetně zapojení specialistů z jiných oborů. Kardiochirurg, hematolog, angiolog a dalších. Stejně tak důležitá je reference pacientů ze spádových pracovišť, a to napříč obory. Z konzultace s PERT by měli profitovat jedinci s vysoce rizikovou plicní embolií, dále jedinci s plicní embolií s vyšším středním rizikem a zejména pacienti s absolutní nebo relativní kontraindikací systémové trombolýzy, případně po jejím selhání. Kandidáti intervenčních metod se tak nezřídka rekrutují z chirurgie, gynekologie, ortopedie, onkologie, neurologie, neurochirurgie, traumatologie a vzácně i pediatrie. Zcela nutná je i spolupráce se specialisty z urgentní péče včetně přednemocniční. Vědomí o spektru možností terapie plicní embolie je zásadní pro individualizovaný výběr vhodné metody pro konkrétního pacienta.

Závěr

Míra rizika plicní embolie určuje její terapii. Zatímco nízkorizikovní pacienti snesou za předpokladu dobré dostupnosti lékařské péče i ambulantní řešení, na opačné straně spektra se nacházejí kriticky nemocní jedinci se známkami obstrukčního šoku. Vyžadují okamžitou pozornost a vysoce intenzivní péči.

jící pravé komory, ale i podávání anxiolytik, kyslíku či antibiotické terapie případného infikovaného plicního infarktu. Mírnou elevaci CRP jako nespecifickou zánětlivou odpověď na trombotickou zátěž organismu lze často tolerovat bez nutnosti podání antibiotik. Někdy je nutná ventilační podpora. Preferujeme neinvazivní ventilaci, s výhodou lze použít i oxygenaci vysokoprůtokovým kyslíkem (HFNO), která doznala v průběhu covidových let značné obliby a je pacienty dobře tolerována. Nutnost případné invazivní plicní ventilace zvyšuje svým vlivem na plicní cirkulaci riziko dalšího zhoršení funkce pravé komory. Hrozící intubace by tedy měla být imperativem k úvaze o reperfuční terapii. Ať už podáním trombolýzy, nebo volbou některé metody katetrizační. Kritické situace pak vyžadují časné zvážení mimotělní orgánové podpory s možností využít získaný čas ke správnému řešení pro konkrétního pacienta.

Systémová trombolýza, doporučovaná zejména pro PE s vysokým rizikem, je rychlá a vysoce účinná, nicméně riziko krvácení zejména u starších a křehkých pacientů není malé. Masivní krvácení včetně intrakraniálního může po podání alteplasy nastat i při dodržení všech daných kontraindikací (pooperační a poporodní stavy, nedávné krvácení, recentní mozková ischemie, historie hemoragického iktu, atd.). Bez krvácení (hemothorax, hemoperikard) se často neobejde ani podání trombolýzy během kardiopulmonální resuscitace, zejména protrahované. Rizikovost systémové trombolýzy je i důvodem, proč nebyla

indikace rozšířena na méně rozsáhlé formy plicní embolie a proč není podávána zdaleka ve všech případech masivní (high risk) plicní embolie. Dosud znamenala kontraindikace systémové trombolýzy volbu mezi jen pomalu účinkující antikoagulační s rizikem oběhového zhroucení pacienta nebo indikací kardiochirurgické embolektomie (Trendelenburgova operace). Moderní alternativou jsou dnes katetrizační metody (6). Jedná se nejen o aplikaci trombolýzy lokálně (v menší dávce rozložené do delšího časového intervalu), ale i o mechanické metody, případně jejich kombinaci. Trombolýza může být navíc i facilitována ultrazvukem, což umožní další snížení dávky trombolýzy. Tromby mohou být i odsáty nebo jinak odstraněny pomocí dedikovaného instrumentária, což umožní úplné vynechání trombolýzy. Cílem intervencí není kompletní sanace plicní cirkulace, ale zejména odstranění největší masy trombů proximálně a tím umožnění dekomprese selhávající pravé komory. Výkon je prováděn přes femorální žílu, nevyžaduje nutně celkovou anestezii, na druhou stranu je možno jej provádět i na mimotělní cirkulaci (ECMO). Doba trvání výkonu je 1–3 hodiny. Katetrizační metody jsou součástí jiného článku v tomto vydání.

V případě vzduchové embolie je základem léčby podání kyslíku, případně inotropní podpora pravé komory. Cizí tělesa lze z cévního systému odstranit pomocí katetrizačních metod (laso, forceps), pro ostatní a naštěstí vzácné formy plicní embolie je k dispozici pouze léčba podpůrná.

Systémová trombolýza řeší obstrukční šok při PE, nicméně i při dodržení řady kontraindikací může vést ke krvácivým komplikacím včetně intrakraniálních a fatálních. U pacientů kontraindikovaných k podání trombolýzy byla donedávna jedinou alternativou kardiochi-

rurgická embolektomie. Moderní medicína aktuálně přináší prudký rozvoj katetrizačních metod v terapii vysoce rizikové PE. Mimotělní oběhové podpory přináší další účinný nástroj a s intervenčními metodami se velmi dobře doplňují. Dobře vybavené, vycvičené a zor-

ganizované specializované týmy zaměřené na řešení těchto stavů mohou pomoci při výběru, načasování i při vlastní aplikaci vysoce účinných metod. Klíčová je nejen efektivita v obnovení průtoku plicním řečištěm, ale zejména zachování bezpečnosti výkonu pro pacienta.

LITERATURA

1. Pepke-Zaba J, Delcroix M, Lang I, Mayer E, Jansa P, Ambroz D, et al. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension (CTEPH): results from an international prospective registry. *Circulation*. 2011 Nov 1;124(18):1973-81.

2. Virchow R. Virchow, R. 'Thrombose und Embolie. Gefäßentzündung und septische Infektion'. *Gesammelte Abhandlungen zur wissenschaftlichen Medicin* (in German). Frankfurt am Main: Von Meidinger & Sohn; 1856. pp. 219-732.

Matzdorff AC, Bell WR (1998). *Thrombosis and embolie* (1846-1856). Canton, Massachusetts: Science History Publications. ISBN 0-88135-113-X.

3. Stein PD, Matta F, Keyes DC, Willyerd GL. Impact of vena cava filters on in-hospital case fatality rate from pulmonary embolism. *Am J Med*. 2012 May;125(5):478-84.

4. Straka M, Hustý J, Rohan T, Radvan M, Sůva M. Kávní filtry – zkušenosti jednoho pracoviště.

5. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing GJ, Harjola VP, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J*. 2020 Jan 21;41(4):543-603.

6. Voběrková H, Kočka V, Kroupa J. Akutní plicní embolie – současné možnosti intervenční léčby. *Intervenční a akutní kardiologie*. 2023 Nov 28;22(4):189-93.