

ภาวะผิดปกติในการทำงานของเซลล์บุผิวหลอดเลือดในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย

จิรัญญา บุรีมาศ

ภาควิชาเภสัชวิทยา คณะแพทยศาสตร์ มหาวิทยาลัยขอนแก่น อ.เมือง จ.ขอนแก่น 40002

Endothelial Dysfunction in Thalassemia Patients

Jiranya Bureemas

Department of Pharmacology, Faculty of Medicine, Khon Kaen University, Khon Kaen, Thailand.

ปัจจุบัน พบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีการป่วยและการตายด้วยโรคหัวใจและหลอดเลือดในอัตราที่สูง และเป็นสาเหตุสำคัญที่ทำให้ผู้ป่วยเสียชีวิตมากที่สุด ซึ่งเป็นผลมาจากการสะสมของเหล็ก ทำให้มีความผิดปกติในการทำงานของเซลล์บุผิวหลอดเลือด(endothelial dysfunction) และก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือดตามมา

โรคธาลัสซีเมีย (Thalassemia)

โรคโลหิตจางธาลัสซีเมีย เป็นโรคทางพันธุกรรมที่พบบ่อยในประเทศไทย เกิดจากความผิดปกติในการสังเคราะห์สายโกลบิน ซึ่งเป็นโครงสร้างของเม็ดเลือดแดง โดยการสังเคราะห์โกลบินสายแอลฟาหรือเบต้าลดลงหรือไม่สร้างขึ้น ทำให้สายโกลบินขาดคู่ ส่งผลให้เม็ดเลือดแดงไม่สามารถทำหน้าที่ในการขนส่งออกซิเจนได้เหมือนคนปกติ เม็ดเลือดแดงมีลักษณะผิดปกติ และแตกง่าย ก่อให้เกิดภาวะซีด เลือดจางเรื้อรัง และมีภาวะแทรกซ้อนอื่นๆ ตามมา

ในประเทศไทย พบผู้ป่วยโรคนี้ร้อยละ 1 แต่พบผู้ป่วยเป็นพาหะของโรคหรือผู้ที่มียีนแฝง ประมาณร้อยละ 40 ของประชากร ธาลัสซีเมียมีความรุนแรงหลากหลาย ตั้งแต่ซีดเล็กน้อยหรือปานกลางจนถึงซีดมาก ตับ ม้ามโต ต้องได้รับเลือดตลอด

อาการที่สำคัญคือ ซีด เนื่องจากเม็ดเลือดแดงมีประสิทธิภาพต่ำอายุการใช้งานสั้น ภาวะซีดนี้จะก่อให้เกิดผลตามมามากมาย เช่น เติบโตช้ากว่าปกติ เด็กตัวเล็ก เหนื่อยง่าย หัวใจทำงานหนัก เพราะต้องเพิ่มการสูบฉีดเลือดต่อมไรท่อทำงานผิดปกติ ทำให้ลักษณะของการเติบโตเป็นหนุ่มสาวเกิดขึ้นช้ากว่าปกติ ภาวะไม่เข้าคู่ของสายโกลบิน ทำให้เม็ดเลือดแตกง่าย ก่อให้เกิดอาการต่างๆ เช่น ตัวเหลืองจาก bilirubin ที่มาจากการสลายตัวของเม็ดเลือดแดง อาการ

ตับม้ามโต เนื่องจากต้องทำลายเม็ดเลือดแดงมากขึ้น และมีการย้ายการสร้างเม็ดเลือดบางส่วนจากไขกระดูกมายังตับ ม้ามและกระดูกต่างๆ ซึ่งปกติไม่ได้สร้างเม็ดเลือด โดยปกติแล้ว ในผู้ใหญ่ไขกระดูกเป็นแหล่งสำคัญในการสร้างเม็ดเลือดทุกชนิด (เม็ดเลือดแดง, เม็ดเลือดขาวและเกล็ดเลือด) ในครรภ์มารดา ม้ามเป็นแหล่งสร้างเม็ดเลือดของทารก ผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะมีการสร้างเม็ดเลือดเพิ่มในไขกระดูก แล้วม้ามยังช่วยสร้างเม็ดเลือดด้วย ลักษณะกระดูกใบหน้าผิดปกติ เช่น โหนกแก้มสูง หน้าผากสูง เนื่องจากไขกระดูกต้องทำงานมาก จึงมีการขยายตัวของไขกระดูก ดันให้บริเวณดังกล่าวเด่นขึ้นมากกว่าปกติ²⁻⁵

ภาวะเหล็กเกิน (Iron overload)

ในภาวะปกติ จะมีเหล็กสะสมในร่างกายประมาณ 4 กรัม ซึ่งจะใช้ในการสร้างฮีโมโกลบินประมาณ 3 กรัม เมื่อเม็ดเลือดแดงเจริญเต็มที่และตายไป ฮีโมโกลบินจะสลายเป็น heme และ globin และเหล็กจะถูกปล่อยออกมาจากโมเลกุลของ heme ไปจับกับ transferrin และจะถูกนำมาใช้ในการสร้าง heme สำหรับเม็ดเลือดแดงใหม่ ซึ่งกระบวนการนี้ในคนปกติ ร่างกายจะนำเหล็กกลับมาใช้ใหม่ และจะถูกขับออกนอกร่างกายในแต่ละวันเหล็ก 1 มิลลิกรัมจะถูกขับออกจากร่างกาย โดยการหลั่งออกตัวของเซลล์เยื่อบุทางเดินอาหาร ออกมากับอุจจาระเหล็กที่ถูกขับออกนี้จะถูกทดแทนโดยเหล็กที่ถูกดูดซึมจากอาหารทางลำไส้⁶⁻⁸

ภาวะเหล็กเกินเป็นปัญหาสำคัญที่พบในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย สาเหตุที่ทำให้เหล็กสะสมในร่างกายของผู้ป่วยธาลัสซีเมียมาจาก 2 ทางคือ

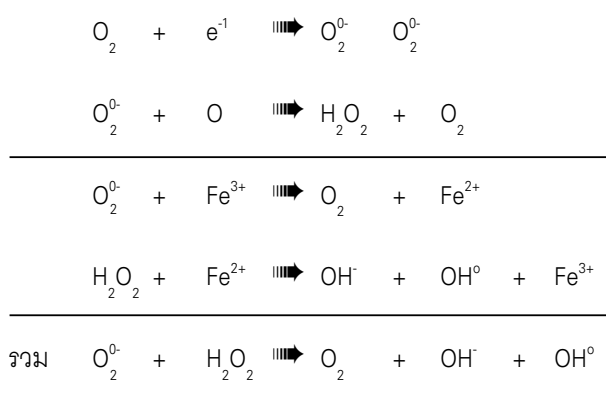
1. เหล็กเกินจากการดูดซึมธาตุเหล็กเพิ่มขึ้นในผู้ป่วยที่มีภาวะซีดเรื้อรัง โดยปกติแล้ว ลำไส้จะดูดซึมเหล็กประมาณ

1-1.5 มิลลิกรัมต่อวัน แต่ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่ไม่ได้รับเลือด ร่างกายจะพยายามทดแทนภาวะซีดโดยการเพิ่มการดูดซึมเหล็กจากลำไส้มากกว่าปกติ เพื่อที่จะสร้างเม็ดเลือดแดงเพิ่มขึ้น เหล็กจะถูกดูดซึมมากหรือน้อยขึ้นอยู่กับความรุนแรงของภาวะซีด

2. การได้รับเลือดเป็นสาเหตุหลักของภาวะเหล็กเกินในผู้ป่วยที่ได้รับเลือด เพราะเลือด 1 มิลลิลิตร จะมีธาตุเหล็กประมาณ 1.16 มิลลิกรัม จำนวนเหล็กที่ผู้ป่วยได้จากการให้เลือดจะมากกว่าเหล็กที่ถูกดูดซึมจากอาหารผ่านลำไส้^{9, 10}

จึงพบว่า ผู้ป่วยธาลัสซีเมียทุกคนมีโอกาสเกิดภาวะเหล็กเกิน

ในภาวะปกติ เหล็กจะจับอยู่กับโมเลกุลที่เรียกว่า transferrin อย่างหนาแน่นมาก แต่ในภาวะเหล็กเกิน จะมีเหล็กอิสระที่จับอย่างไม่เหนียวแน่นกับโปรตีนอื่นๆหลงเหลืออยู่และเหล็กอิสระนี้ก็เป็นอันตรายต่อเนื้อเยื่อต่างๆ ของร่างกาย โดยเริ่มต้นที่ superoxide anion ($O_2^{\cdot-}$) เป็นอนุมูลอิสระที่สร้างขึ้นในเซลล์จากปฏิกิริยาชีวเคมีต่างๆ เช่น การลำเลียงอิเล็กตรอนในกระบวนการหายใจ การทำงานของเอนไซม์ xanthine oxidase และ NADPH-oxidases เป็นต้น โดยเหล็กสามารถเปลี่ยนไปมาระหว่าง เหล็ก (III) และเหล็ก (II) ซึ่งเป็นผลจากการรับและจ่ายอิเล็กตรอนให้ O_2 จนได้เป็น $O_2^{\cdot-}$ และต่อไปเป็น hydrogen peroxide (H_2O_2) จนเกิด hydroxyl radical ($OH^{\cdot}$) ซึ่งเป็นอนุมูลอิสระที่มีฤทธิ์รุนแรงมากที่สุดในการออกซิไดซ์ชีวโมเลกุลต่างๆ ก่อให้เกิดการบาดเจ็บขึ้น โดยที่เหล็กอิสระที่เกิดขึ้นนี้จะทำหน้าที่ catalyst เร่งปฏิกิริยาก่อให้เกิดอนุมูลอิสระที่มีพิษรุนแรง ($OH^{\cdot}$) ตามกระบวนการที่เรียกว่า Fenton reaction ดังสมการ



เหล็กเกินที่อยู่ในร่างกายนี้ จะก่อให้เกิดอันตรายต่ออวัยวะต่างๆ เช่น

- หัวใจ : congestive heart failure, myocardial infarction
- ตับ : fibrosis, cirrhosis

ต่อมไร้ท่อ : hypothyroidism, hypoparathyroidism

ต่อมใต้สมอง : hypogonadism และการเจริญเติบโตช้า เป็นต้น¹⁰⁻¹²

จะพบว่า ภาวะเหล็กเกินเป็นปัญหาที่สำคัญในผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะอย่างยิ่งความผิดปกติเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือดที่เป็นสาเหตุการเสียชีวิตในผู้ป่วยเหล่านี้ ความผิดปกติเริ่มแรกที่พบได้คือ ภาวะเซลล์บุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction)

ภาวะเซลล์บุผิวหลอดเลือดทำงานผิดปกติ (endothelial dysfunction) ในธาลัสซีเมีย

เซลล์บุผิวหลอดเลือด (vascular endothelium) โดยปกติจะมีบทบาทในการควบคุมความตึงตัวของหลอดเลือดควบคุมการไหลของเลือด ตอบสนองต่อสิ่งกระตุ้นที่ถูกสร้างและหลั่งมาจากหลอดเลือด ทั้งสารที่มีฤทธิ์ขยายหลอดเลือด เช่น nitric oxide (NO), prostacyclin, endothelium derived hyperpolarizing factors (EDHF) และสารที่มีฤทธิ์ทำให้หลอดเลือดหดตัว เช่น endothelin-1, angiotensin II, thromboxane A2, prostaglandin H_2 เป็นต้น (ตารางที่ 1) นอกจากนั้นยังมีผลต่อกระบวนการอักเสบ กระบวนการทำงานของเกล็ดเลือดรวมถึงการเกิดลิ่มเลือดด้วย¹⁴

เมื่อใดที่มีการรบกวนการทำงานที่ปกติของ vascular endothelium ก็จะไปสู่พยาธิสภาพที่เกิดขึ้นกับหลอดเลือด เช่น การเกิด atherosclerosis, thrombosis และนำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือดต่อไป

จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่าผู้ป่วยธาลัสซีเมียที่มีเหล็กเกิน จะมีภาวะ endothelial dysfunction เกิดขึ้น ซึ่งมีความสัมพันธ์กับฤทธิ์ทางชีวภาพ (bioavailability) ของ NO หรือการมี NO ปริมาณไม่เพียงพอ โดยอาจเกิดจากการลดการสร้างและมีการทำลาย NO เพิ่มขึ้น โดยเหล็กจะมีผลต่อการทำงานของ NO ทั้งทางตรงและทางอ้อม ทางตรงโดยการที่ไปลดการทำงานของ endothelial และ inducible nitric oxide synthase (eNOS และ iNOS) ส่วนทางอ้อมโดยการกระตุ้น lipid peroxidation ของเยื่อหุ้มเซลล์ ทำให้มีการสร้างพวกอนุมูลอิสระขึ้น อนุมูลอิสระที่ถูกสร้างขึ้น เช่น $O_2^{\cdot-}$ รวมถึงพวก oxidized LDL ร่วมกับการลดลงของสารต้านอนุมูลอิสระนำไปสู่การสลายตัวของ NO



จากสมการจะเห็นว่า $O_2^{\cdot-}$ สามารถทำปฏิกิริยาโดยตรงกับ NO ทำให้เกิด peroxynitrite ($ONOO^-$) ซึ่งเป็นอันตรายมากกว่า NO หรือ $O_2^{\cdot-}$ ในการทดลองโดยใช้ model ของโรคหลอดเลือดพบว่า การเพิ่มขึ้นของ $O_2^{\cdot-}$ นำไปสู่การทำงานที่ลดลงของ NO และก่อให้เกิดภาวะ endothelial dysfunction ได้¹¹

ตารางที่ 1 แสดงหน้าที่ของ vascular endothelium และปัจจัยที่ควบคุมการทำงานของหลอดเลือด

Maintenance of vascular tone

Nitric oxide
Prostaglandins : prostacyclin (PGI₂), thromboxane A₂ (TXA₂)
Endothelial hyperpolarizing factor
Endothelin-1
Angiotensin II
C-type natriuretic peptide

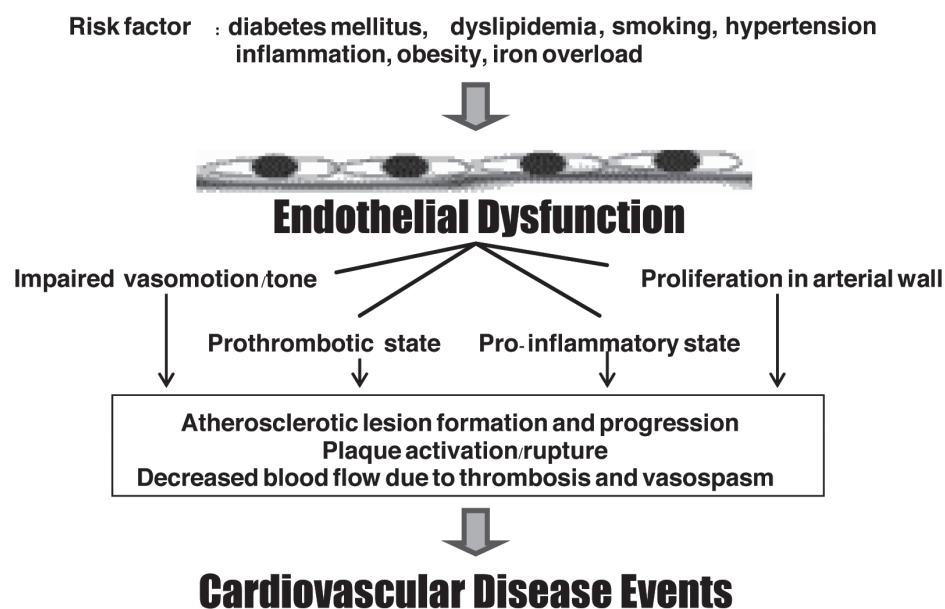
Balancing blood fluidity and thrombosis

Nitric oxide
Tissue plasminogen activator
Heparin
Thrombomodulin
Prostaglandins
Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)
Tissue factor
Von Willibrand's factor

Control of the vascular inflammatory process

Monocyte chemotactic factor-1 (MCP-1)
Adhesion molecule expression (VCAM-1, ICAM-1, selectins)
Interleukins 1, 6, and 18
Tumor necrosis factor

ICAM-1 - intercellular adhesion molecule-1; VCAM-1 - vascular cell adhesion molecule-1 (Widlansky et al., 2003)



รูปที่ 1 แสดงบทบาทของ endothelial dysfunction ต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด (ดัดแปลงจาก Widlansky et al., 2003)

มีหลายการศึกษาที่แสดงให้เห็นว่าการประเมิน endothelial function จะเป็นประโยชน์สำหรับค้นหาบุคคลที่มีความเสี่ยงสูงต่อการเกิด atherosclerosis รวมถึงโรคหัวใจและหลอดเลือด^{13, 15, 16} ดังนั้นถ้าสามารถประเมินความผิดปกติที่เกิดขึ้นกับระบบหัวใจและหลอดเลือดได้ตั้งแต่ในระยะเริ่มแรก ก็จะสามารถป้องกันและแก้ไขปัญหาล่วงหน้าที่จะเกิดขึ้นในอนาคตได้

การประเมิน endothelial function

การประเมิน endothelium-dependent vasodilatation สามารถเป็นตัวชี้วัดภาวะของ endothelium โดยในภาวะหลอดเลือดปกติจะสามารถกระตุ้นทำให้เพิ่มการสร้าง NO แต่ในคนที่มีความเครียดออกซิเดชัน (oxidative stress) หรือมีความผิดปกติของหัวใจหลอดเลือดจะไม่สามารถตอบสนองการสร้าง NO เพิ่มขึ้น การประเมินการตอบสนองของหลอดเลือดในมนุษย์ต่อการกระตุ้นจะมีทั้งทางเคมีและทางกายภาพ เช่น การเพิ่ม shear stress, acetylcholine, bradykinin, serotonin หรือ substance P^{14, 17} การประเมินจะเป็นประโยชน์ในการบ่งชี้ถึงการทำงานของหลอดเลือด และเป็นเครื่องมือถึงความเสี่ยงต่อการเกิดโรคเกี่ยวกับหัวใจและหลอดเลือด

การประเมิน endothelial function มีหลายวิธี เช่น forearm blood flow (FBF) เป็นการวัดการไหลของเลือดที่จะเพิ่มขึ้นเมื่อมีการกระตุ้น ในขณะที่การวัด flow-mediated dilatation (FMD) เป็นการวัดการขยายของเส้นผ่าศูนย์กลางของหลอดเลือด หลักการกระตุ้นดังกล่าวคือ การกระตุ้นให้ขาดเลือดระยะสั้นๆ โดยใช้แถบผ้ารัดไว้ที่แขนท่อนล่างเป็นเวลา 5 นาทีแล้ววัดการไหลของเลือดที่เพิ่มขึ้น หรือการฉีด acetylcholine (ACh) เข้าหลอดเลือดแดงของแขนเพื่อกระตุ้น ซึ่ง ACh เป็นสารสื่อที่สามารถกระตุ้นให้มีการสร้าง NO เพิ่มขึ้น และเกิดการขยายตัวของหลอดเลือดทำให้หลอดเลือดขยายและเลือดไหลเพิ่มขึ้น¹⁵⁻¹⁷ จากการศึกษาที่ผ่านมาพบว่า การตอบสนองของหลอดเลือดต่อการกระตุ้นนี้ ในผู้ป่วยธาลัสซีเมียจะน้อยกว่าเมื่อเทียบกับคนปกติ ซึ่งแสดงให้เห็นว่าในผู้ป่วยเหล่านี้มีความสามารถในการหลั่ง NO ลดลงและก่อให้เกิดความเสี่ยงต่อการเกิดโรคหัวใจและหลอดเลือด^{13, 15}

จากที่กล่าวมา จะเห็นได้ว่าการรักษาผู้ป่วยธาลัสซีเมีย โดยเฉพาะผู้ที่เหล็กสะสมมาก จำเป็นที่จะต้องได้รับยาขับเหล็กไปด้วย เพื่อให้ผู้ป่วยมีภาวะแทรกซ้อนดังกล่าวลดลง มีอายุยืนยาว และมีคุณภาพชีวิตที่ดีขึ้นด้วย

การรักษาภาวะเหล็กเกิน

การให้ยาขับเหล็กที่ใช้แพร่หลายมากที่สุดคือ ยา desferal หรือ desferrioxamine เป็นยาที่มีฤทธิ์ขับธาตุเหล็กที่เกินอยู่ในร่างกายออกไปได้ โดยยาจะจับกับธาตุเหล็กในร่างกาย และ

เหล็กจะถูกขับออกจากร่างกายทางปัสสาวะและอุจจาระ จะสังเกตได้จากสีปัสสาวะที่เข้มขึ้นมากยาคือต้องให้โดยการฉีดเท่านั้น เพราะไม่ดูดซึมทางลำไส้ วิธีที่นิยมคือฉีดเข้าใต้ผิวหนัง โดยทั่วไปจะให้ยาขนาด 40-60 มิลลิกรัมต่อน้ำหนักตัว 1 กิโลกรัมต่อวัน โดยให้สัปดาห์ละ 5-6 วัน จึงจะขับธาตุเหล็กออกได้เต็มที่

Deferiprone เป็นยาขับเหล็กชนิดรับประทาน พบว่ากินแล้วสามารถดูดซึมได้ดี ยาจะจับกับเหล็กและขับออกทางปัสสาวะ อาการข้างเคียงที่อาจพบได้ เช่น อาการทางระบบทางเดินอาหาร (GI- disturbance) ซ้ออักเสบ และที่สำคัญคือจำนวนเม็ดเลือดขาวต่ำ (agranulocytosis) แต่ยานี้ยังไม่นิยมใช้กันแพร่หลาย มีการรับรองให้ใช้ในบางประเทศ เช่น ประเทศในยุโรป เพราะมีผลข้างเคียงที่รุนแรง คือ ทำให้เม็ดเลือดขาวต่ำและประสิทธิภาพในการขับเหล็กก็ยังไม่ดี ยาขับเหล็กชนิดฉีดไม่ได้ แต่ข้อดีของยานี้คือ สามารถลดภาวะเหล็กสะสมในหัวใจได้ดีมากกว่ายา desferal

มีการศึกษาโดยให้ยา deferiprone ร่วมกับการให้ยา desferal พบว่าการให้ยาทั้งสองอย่างร่วมกัน เป็นการเสริมฤทธิ์ในการขับเหล็ก (synergistic effects) ได้ดี โดยการให้ยาต่อเนื่องกัน

การติดตามระดับของเหล็กในร่างกาย จะเจาะเลือดเพื่อตรวจดูระดับ serum ferritin เป็นระยะ ทุกๆ 6 เดือน ถ้าระดับ serum ferritin อยู่ในระดับ 1000 ไมโครกรัมต่อลิตร หรือต่ำกว่าแสดงว่าควบคุมระดับเหล็กได้ดี^{2, 5, 11, 18}

สรุป

โรคธาลัสซีเมีย จะมีการสะสมของเหล็ก ทั้งจากการเพิ่มการดูดซึมจากลำไส้ และจากการให้เลือด ทำให้ผู้ป่วยเหล่านี้มีภาวะเหล็กเกิน ซึ่งเหล็กเกินนี้จะไปสะสมยังอวัยวะต่างๆ ก่อให้เกิดภาวะแทรกซ้อนตามมา โดยเฉพาะอย่างยิ่งที่หัวใจ และต่อการทำงานของหลอดเลือด พบว่าในผู้ป่วยธาลัสซีเมียมีภาวะ การทำงานของเซลล์บุผิวหลอดเลือดผิดปกติ ซึ่งเป็นปัจจัยเสี่ยงที่นำไปสู่โรคหัวใจและหลอดเลือด การให้ยาขับเหล็กและการลดอนุมูลอิสระที่เกิดขึ้นจึงมีความสำคัญอย่างมาก เพื่อลดภาวะแทรกซ้อนจากเหล็กเกินนี้ ร่วมกับการติดตามระดับเหล็กอย่างสม่ำเสมอ เพื่อให้ผู้ป่วยมีชีวิตรื่นยาวและมีคุณภาพชีวิตที่ดี

References

1. Panich V, Pornpatkul M, Sriroongrueng W. The problem of thalassemia in Thailand. Southeast Asian J Trop Med Public Health 1992;23:1-6.

2. Cohen AR, Galanello R, Pennell DJ, Cunningham MJ, Vichinsky E. Thalassemia. Hematology Am Soc Hematol Educ Program 2004;:14-34.
3. Cunningham MJ, Macklin EA, Neufeld EJ, Cohen AR. Complications of beta-thalassemia major in North America. Blood 2004;104:34-9.
4. Fucharoen S, Ketvichit P, Pootrakul P, Siritanaratkul N, Piankijagum A, Wasi P. Clinical manifestation of beta-thalassemia/hemoglobin E disease. J Pediatr Hematol Oncol 2000;22:552-7.
5. Rund D, Rachmilewitz E. Beta-thalassemia. N Engl J Med 2005;353:1135-46.
6. Corti MC, Gaziano M, Hennekens CH. Iron status and risk of cardiovascular disease. Ann Epidemiol 1997;7:62-8.
7. Duffy SJ, Biegelsen ES, Holbrook M, Russell JD. Iron chelation improves endothelial function in patients with coronary artery disease. Circulation 2001;103:2799-804.
8. Gillum RF. Body iron stores and atherosclerosis. Circulation 1997;96:3261-63.
9. Wood JC, Tyszka JM, Carson S, Nelson MD, Coates TD. Myocardial iron loading in transfusion-dependent thalassemia and sickle cell disease. Blood 2004;103:1934-36.
10. Hahalis G, Alexopoulos D, Kremastinos DT, Zoumbos NC. Heart failure in beta-thalassemia syndromes: a decade of progress. Am J Med 2005;118:957-67.
11. Eleftheriou A. About Thalassemia. 2003:38-61.
12. Eldor A, Rachmilewitz EA. The hypercoagulable state in thalassemia. Blood 2002;99:36-43.
13. Aggeli C, Antoniadis C, Cosma C, Chrysohoou C. Endothelial dysfunction and inflammatory process in transfusion-dependent patients with beta-thalassemia major. Int J Cardiol 2005;105:80-4.
14. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JF, Jr., Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. J Am Coll Cardiol 2003;42:1149-60.
15. Cheung YF, Chan GC, Ha SY. Arterial stiffness and endothelial function in patients with beta-thalassemia major. Circulation 2002;106:2561-66.
16. Tousoulis D, Antoniadis C, Stefanadis C. Evaluating endothelial function in humans: a guide to invasive and non-invasive techniques. Heart 2005;91:553-8.
17. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function from vascular biology to clinical applications. Am J Cardiol 2002;90:40L-48L.

