



lek. Anna Budaj-Fidecka  
I Katedra i Klinika  
Kardiologii Warszawskiego  
Uniwersytetu Medycznego

## Odchylenia w badaniu echokardiograficznym wykonanym aparatem przenośnym niezależnym czynnikiem prognostycznym niekorzystnego rokowania wśród pacjentów z niewydolnością serca lub czynnikami ryzyka jej rozwoju

W *Journal of the American Society of Echocardiography* autorzy z Kliniki Wad Wrodzonych Serca Instytutu Kardiologii w Warszawie opublikowali ciekawą z punktu widzenia lekarzy praktyków pracę dotyczącą przydatności wykonywania badań echokardiograficznych za pomocą przenośnych aparatów przez lekarzy internistów z podstawowymi umiejętnościami w zakresie echokardiografii. W erze miniaturyzacji aparatów echokardiograficznych i coraz szerszego dostępu do nich artykuł ten wydaje się szczególnie ważny.

Autorka pracy, dr Magdalena Lipczyńska, internistka z podstawową (w czasie badania) umiejętnością w zakresie wykonywania badań echokardiograficznych, zbadała za pomocą aparatu przenośnego 175 ambulatoryjnych pacjentów przychodni w Iłży, osób z wywiadem niewydolności serca lub czynnikami ryzyka rozwoju tej choroby. Uczestnikom badania oznaczono także stężenie NT-proBNP w surowicy.

Wynik badania był nieprawidłowy u 90 (55%) osób z grupy badanej. Do najczęstszych nieprawidłowości należały: przerost lewej komory, upośledzenie funkcji skurczowej lewej komory, powiększenie jamy lewej komory lub prawego przedsionka oraz istotne nieprawidłowości w obrębie zastawek. W czasie trwającej  $48 \pm 7$  miesięcy obserwacji złożony punkt końcowy (definiowany jako śmiertelność całkowita lub hospitalizacja z powodu niewydolności serca, ostrego zespołu wieńcowego albo operacji kardiologicznej) wystąpił u 41 (25%) osób. Po wykonaniu analizy regresji wieloczynnikowej jedynym czynnikiem, który pozostał istotny w kontekście wartości predykcyjnej wystąpienia punktu końcowego badania, był nieprawidłowy wynik badania echokardiograficznego (HR 5,55, 95% CI 2,04-14,28,  $p=0,0004$ ).

Wniosek z badania jest prosty i ważny. Nieprawidłowe wyniki badań echokardiograficznych wykonywanych przy użyciu aparatów przenośnych przez lekarzy internistów z podstawowymi umiejętnościami w tej dziedzinie są niezależnymi od stężenia NT-proBNP czynnikami predykcyjnymi wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych wśród osób z niewydolnością serca lub czynnikami ryzyka jej rozwoju.



lek. Marta Załęska-Kocięcka  
Klinika Intensywnej  
Terapii Kardiologicznej  
Instytutu Kardiologii  
w Warszawie-Aninie

*J Am Soc Echocardiogr* 2011; 24: 125-131

## Ryzyko rozwoju cukrzycy większe u osób leczonych dużymi dawkami statyn

Na łamach *Journal of the American Medical Association* ukazała się metaanaliza badań z randomizacją wskazująca na wzrost ryzyka rozwoju cukrzycy u pacjentów leczonych dużymi dawkami statyn. W opublikowanej w zeszłym roku na łamach czasopisma *Lancet* metaanalizie udowodniono, że statyny wywierają niekorzystny wpływ na gospodarkę węglowodanową w porównaniu z placebo, a wyniki kilku badań klinicznych wskazują na większe ryzyko rozwoju cukrzycy u pacjentów leczonych tymi lekami intensywnie.

Autorzy nowej metaanalizy dokonali przeglądu piśmiennictwa baz Medline, Embase oraz Cochrane i wyselekcjonowali próby kliniczne, w których uczestniczyło co najmniej 1000 osób i których czas obserwacji wynosił co najmniej rok. Ostatecznie analizowano wyniki 5 badań z randomizacją (PROVE-IT-TIMI 22, A to Z, TNT, IDEAL, SEARCH) dotyczących wpływu statyn u pacjentów po ostrym zespole wieńcowym lub osób ze stabilną chorobą wieńcową (TNT). W badaniach stosowano: atorwastatynę w dawce 80 mg na dobę, simwastatynę w dawce 40 lub 80 mg na dobę (leczenie intensywne) oraz atorwastatynę 10 mg na dobę, prawastatynę 40 mg na dobę, simwastatynę 20 lub 40 mg na dobę (dawka umiarkowana). W grupie łącznie 32 752 osób bez cukrzycy doszło do 2749 nowych przypadków cukrzycy (1449 w grupie leczonej intensywnie vs 1300 w grupie leczonej umiarkowaną dawką statyny) – 2 dodatkowe przypadki na 1000 pacjentolat w grupie dużej dawki vs umiarkowanej dawki (OR 1,12, 95% CI 1,04-1,22). W badanej populacji doszło do 6684

niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych (3134 wśród osób leczonych intensywnie i 3550 w grupie leczzonej umiarkowaną dawką) – 6,5 przypadku mniej w ramieniu intensywnej terapii na 1000 pacjentolat (OR 0,84, 95% CI 0,75-0,94). Średni czas obserwacji wyniósł 4,9 roku. Obliczono, że aby uniknąć jednego incydentu sercowo-naczyniowego, należy leczyć dużą dawką leku 155 osób przez rok. Z drugiej strony zastosowanie takiej terapii u 498 pacjentów związane jest z rozwojem cukrzycy u jednego pacjenta w ciągu roku.

Korzystny wpływ statyn u pacjentów z rozpoznaną chorobą wieńcową jest niepodważalny. Pamiętajmy jednak o konieczności skrupulatnej kontroli gospodarki węglowodanowej przede wszystkim u osób stosujących duże dawki statyn.

*JAMA* 2011; 305: 2556-2564

### **Rzucanie palenia wsparte otrzymywaniem SMS-ów skuteczne! – wyniki badania TXT2STOP**

W *Lancet* ukazały się wyniki prostego i ciekawego z punktu widzenia życia codziennego badania TXT2STOP, w którym oceniano skuteczność wspomagania rzucania palenia tytoniu wysyłaniem wiadomości tekstowych (SMS) na telefony komórkowe uczestników. TXT2STOP to pojedynczo zaślepione randomizowane badanie przeprowadzone w Wielkiej Brytanii, w którym 2915 osób chętnych do rzucenia palenia zostało losowo przydzielonych do grupy, do której kilka razy dziennie system wysyłał SMS-y motywujące i wspomagające decyzję o zaprzestaniu palenia. W przypadku silnego głodu nikotynowego oraz w przypadku zapalenia papierosa uczestnicy z grupy badanej mieli możliwość raportowania zdarzenia i otrzymania SMS-a zwrotnego z odpowiednim tekstem dla danej sytuacji. Pozostali uczestnicy (grupa kontrolna 2885 osób) otrzymywali wiadomości tekstowe niezwiązane z rzucaniem palenia. Pierwszorzędownym punktem końcowym badania było utrzymanie abstynencji od tytoniu przez 6 miesięcy od randomizacji potwierdzone biochemicznym oznaczaniem metabolitów nikotyny w ślinie.

Średni wiek palących wyniósł 37 lat, 55% stanowili mężczyźni. Obserwacja 6-miesięczna dostępna była dla 95% uczestników badania. Interwencja pod postacią motywujących wiadomości tekstowych była skuteczną formą wspomagającą i zwiększającą skuteczność programu antynikotynowego (10,7 vs 4,9% abstynencji, RR 2,2, 95% CI 1,8-2,68,  $p < 0,0001$ ).

Wyniki przedstawionego badania zachęcają do motywowania osób stających u progu walki z nałogiem oraz uzasadniają wysyłanie wiadomości tekstowych do najbliższych w celu zwiększenia szans na powodzenie w rzuceniu palenia.

*Lancet* 2011; 378: 49-55

### **Ambulatoryjne leczenie pacjentów z ostrą zatorowością płucną małego ryzyka bezpieczne**

W *Lancet* ukazały się wyniki ciekawego badania OTPE (Outpatient Treatment of Pulmonary Embolism), w którym udowodniono, że ambulatoryjne prowadzenie pacjentów z ostrą zatorowością płucną małego ryzyka zgonu jest bezpieczne i skuteczne.

Do próby klinicznej typu non-inferiority włączono 344 pacjentów z ostrą zatorowością płucną małego ryzyka zgonu (stopień I lub II według PESI [pulmonary embolism severity index]) hospitalizowanych w latach 2007-2010 w jednym z 19 oddziałów ratunkowych w Szwajcarii, Belgii, Francji i Stanach Zjednoczonych. PESI to skala punktowa, w której pacjent otrzymuje po jednym punkcie za każdy rok życia, po 10 punktów za płeć męską, niewydolność serca i przewlekłą chorobę płuc w wywiadzie, po 20 punktów za czynność serca  $\geq 110$  uderzeń na minutę, liczbę oddechów  $\geq 30$  na minutę, temperaturę ciała  $< 36^{\circ}\text{C}$  lub saturację krwi tętniczej  $< 90\%$ , 30 punktów za skurczowe ciśnienie tętnicze  $< 100$  mm Hg oraz 60 punktów za zaburzenia świadomości. Do badania włączano pacjentów z sumą punktów  $\leq 85$ . Pacjentów przydzielano losowo do grupy tradycyjnej hospitalizacji (średni czas hospitalizacji 3,9 dnia) oraz do wczesnego wypisu i dalszego leczenia w warunkach domowych (średni czas hospitalizacji 0,5 dni). Wszyscy leczeni byli przez co najmniej 5 dni terapeutyczną dawką enoksaparyny, a następnie doustnym antykoagulantem z docelowym INR utrzymywanym w zakresie 2-3 przez co najmniej 90 dni. Warunkiem spełnienia analizy typu non-inferiority było osiągnięcie różnicy poniżej 4% w poszczególnych punktach końcowych między osobami leczonymi w domu w porównaniu z grupą kontrolną.

W czasie 90-dniowej obserwacji doszło do 1 nawrotu żyłnej choroby zakrzepowo-zatorowej (0,6%) w grupie leczonej w domu w porównaniu z brakiem nawrotu wśród pacjentów hospitalizowanych. Nie było także istotnej różnicy w częstości zgonów w obserwacji 90-dniowej oraz dużych powikłań krwotocznych w ciągu pierwszych 14 dni od randomizacji. Kryteriów non-inferiority nie spełniło jedynie powikłanie pod postacią dużego krwawienia w obserwacji 90-dniowej (3 przypadki w grupie leczonej w domu vs 0 w grupie leczonej w szpitalu). Autorzy podkreślają jednak, że istotna różnica w częstości tych powikłań wyniknęła z wystąpieniem jednego krwawienia w 50 dniu obserwacji – a zatem wątpliwe jest, aby randomizacja do różnych sposobów postępowania miała wpływ na bezpieczeństwo terapii u tego pacjenta.

Wydaje się, że wczesny wypis i leczenie w warunkach domowych w wyselekcjonowanej grupie osób z ostrą zatorowością płucną małego ryzyka zgonu jest skuteczne i bezpieczne.

*Lancet* 2011; 378: 41-48

## **Łączna terapia simwastatyną i ezetimibem jest bezpieczna i skuteczna u pacjentów z przewlekłą chorobą nerek – wyniki badania SHARP**

Do randomizowanego badania SHARP z podwójnie ślepą próbą, którego wyniki opublikowano w *Lancet*, włączono 9270 pacjentów z przewlekłą chorobą nerek (w tym 3023 osoby dializowane) bez wywiadu zawału mięśnia sercowego lub rewaskularyzacji wieńcowej. Pacjentów losowo przydzielano do stosowania simwastatyny w dawce 20 mg na dobę i ezetimibu w dawce 10 mg na dobę oraz do grupy placebo. Pierwszorzędownymi punktami końcowymi badania były duże zdarzenia sercowo-naczyniowe, m.in. zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, zgon z przyczyn wieńcowych, udar niedokrwienny mózgu lub konieczność jakiegokolwiek rewaskularyzacji tętniczej.

Podwójne leczenie hipolipemizujące związane było z istotnym obniżeniem stężenia cholesterolu LDL (o 0,85 mmol/l podczas obserwacji, której mediana wynosiła 4,9 roku) oraz 17% zmniejszeniem ryzyka dużych zdarzeń sercowo-naczyniowych (11,8 vs 13,4%, RR 0,83, 95% CI 0,74-0,94,  $p=0,0021$ ). Istotna redukcja ryzyka dotyczyła liczby udarów niedokrwiennych mózgu (2,8 vs 3,8%, RR 0,75, 95% CI 0,60-0,94,  $p=0,01$ ) oraz konieczności rewaskularyzacji (6,1 vs 7,6%, RR 0,79, 95% CI 0,68-0,93,  $p=0,0036$ ). Częstość wystąpienia miopatii była większa o jedynie 2 przypadki na 10 000 na rok w grupie podwójnej terapii (0,2 vs 0,1%). Nie zaobserwowano wzrostu ryzyka wystąpienia zapalenia wątroby, kamicy żółciowej, choroby nowotworowej związanych z leczeniem. Wśród osób leczonych aktywnie doszło do nieistotnie większej liczby zgonów z przyczyn niezwiązanych z chorobą układu krążenia.

Wśród osób z istotną przewlekłą chorobą nerek zastosowanie statyny w połączeniu z ezetimibem jest bezpieczne i skuteczne w prewencji niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych.

*Lancet* 2011; 377: 2181-2192

## **Przewlekłe zamknięcie prawej tętnicy wieńcowej niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności u pacjentów poddawanych angioplastyce pnia lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu powlekanego**

Na łamach *Journal of the American College of Cardiology* opublikowano ciekawą z klinicznego punktu widzenia pracę grupy badaczy z Florencji we Włoszech na temat wpływu przewlekłego zamknięcia prawej tętnicy wieńcowej na rokowanie po angioplastyce niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu powlekanego.

Do analizy włączono 330 uczestników prospektywnego rejestru prowadzonego w ośrodku, którzy w latach 2004-2009 poddani zostali angioplastyce niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej z implantacją stentu powlekanego. Wykluczono osoby z zawałem mięśnia sercowego z uniesieniem odcinka ST. Z tej grupy 78 (24%) osób miało przewlekłą okluzję prawej tętnicy wieńcowej (PTW), 22 (7%) przewlekłą okluzję gałęzi przedniej zstępującej (GPZ), a 16 (5%) gałęzi okalającej (GO). W grupie z przewlekłą niedrożnością PTW śmiertelność w obserwacji 6-miesięcznej wyniosła 12,8% i była wielokrotnie większa niż u osób z drożną PTW, u których wyniosła 3,6% ( $p < 0,002$ ). Zidentyfikowano jedynie dwa niezależne czynniki prognostyczne śmiertelności w obserwacji 3-letniej – były nimi: przewlekłe zamknięcie PTW (HR 2,15, 95% CI 1,02-4,50,  $p=0,043$ ) oraz punktacja w skali EuroSCORE (HR 1,03, 95% CI 1,02-1,05,  $p < 0,001$ ).

Przewlekłe zamknięcie prawej tętnicy wieńcowej u osób poddawanych angioplastyce niezabezpieczonego pnia lewej tętnicy wieńcowej jest niezależnym czynnikiem pogarszającym rokowanie.

*J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 125-130

## **Istotny wpływ zespołu metabolicznego i cukrzycy na rokowanie w populacji badania COURAGE**

W lipcowym *Journal of the American College of Cardiology* autorzy badania COURAGE opublikowali analizę populacji tej próby klinicznej dotyczącą wpływu zespołu metabolicznego i poszczególnych jego składowych na rokowanie pacjentów ze stabilną chorobą wieńcową. Badacze analizowali śmiertelność i występowanie zawału mięśnia sercowego w zależności od obecności (+) lub braku (-) cech zespołu metabolicznego (Met) i cukrzycy (DM). Populację podzielono na 4 grupy: grupa A (-Met/-DM), grupa B (+Met/-DM), grupa C (-Met/+DM), grupa D (+Met/+DM).

W populacji 2248 osób 61% miało zespół metaboliczny, a 34% chorowało na cukrzycę. Ryzyko zgonu lub zawału mięśnia sercowego wzrastało od 14% w grupie A do 25% w grupie D ( $p < 0,001$ ). Najsilniejszymi czynnikami predykcyjnymi zgonu lub zawału mięśnia sercowego okazały się następujące czynniki ryzyka: nadciśnienie tętnicze (HR 1,3, 95% CI 0,98-1,71,  $p=0,07$ ), małe stężenie cholesterolu HDL (HR 1,26, 95% CI 1,03-1,55,  $p=0,03$ ) i zwiększone stężenie glukozy (HR 1,17, 95% CI 0,96-1,47,  $p=0,11$ ). Występowanie zespołu metabolicznego było istotnie związane ze zwiększonym ryzykiem zgonu lub zawału mięśnia sercowego (HR 1,41, 95% CI 1,15-1,73,  $p=0,001$ ), jednak wynik stracił istotność statystyczną po uwzględnieniu poszczególnych składowych zespołu metabolicznego ( $p=0,46$ ). Randomizacja do grupy leczonej angioplastyką wieńcową nie miała

wpływu na wystąpienie analizowanych incydentów sercowo-naczyniowych w żadnej z grup.

W populacji pacjentów badania COURAGE, osób ze stabilną chorobą wieńcową, występowanie zespołu metabolicznego zwiększało ryzyko zgonu lub zawału mięśnia sercowego, jednak nie miało istotnego dodatkowego znaczenia prognostycznego po uwzględnieniu poszczególnych składowych zespołu. Zastosowanie wczesnej angioplastyki wieńcowej jako dodatku do optymalnej farmakoterapii nie wywierało dodatkowego wpływu na zmniejszenie niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych analizowanych w badaniu bez względu na obecność lub brak zespołu metabolicznego lub cukrzycy.

*J Am Coll Cardiol* 2011; 58: 131-137

### **Wpływ liczby leukocytów na śmiertelność oraz powikłania krwotoczne u pacjentów z zawałem mięśnia sercowego leczonych pierwotną angioplastyką wieńcową**

Celem opublikowanego w *Circulation* badania była ocena związku między liczbą leukocytów a śmiertelnością i ryzykiem krwawień u osób z zawałem serca z uniesieniem odcinka ST leczonych pierwotną angioplastyką

wieńcową. Przedstawiane badanie jest analizą danych badania HORIZONS-AMI (Harmonizing Outcome With Revascularization and Stent in Acute Myocardial Infarction). Dane dotyczące leukocytozy dostępne były dla 95,5% populacji, czyli dla prawie 3200 osób.

W analizie wieloczynnikowej liczba leukocytów (WBCc) okazała się niezależnym czynnikiem predykcyjnym śmiertelności z przyczyn sercowo-naczyniowych (HR 1,15, 95% CI 1,09-1,22), śmiertelności z przyczyn innych niż choroby sercowo-naczyniowe (HR 1,19, 95% CI 1,10-1,29) oraz dużych powikłań krwotocznych (HR 1,08, 95% CI 1,04-1,12) w obserwacji 12-miesięcznej. WBCc pozostała niezależnym czynnikiem predykcyjnym powyższych punktów końcowych badania (z wyjątkiem krwawienia) po uwzględnieniu wielkości zawału ocenianego na podstawie stężenia kinazy kreatynowej oraz frakcji wyrzutowej lewej komory. W grupie pacjentów z leukocytozą ( $> 11\ 000/\text{mm}^3$ ) liczba leukocytów korelowała dodatnio z rozległością zawału.

W przedstawionym badaniu wykazano, że należy zwracać uwagę na liczbę leukocytów u osób przyjmowanych do szpitala z powodu zawału serca z uniesieniem odcinka ST ze względu na ceną wartość rokowniczą oraz prognozującą rozległość zawału.

*Circulation* 2011; 123: 2829-2837

## Kwas acetylosalicylowy w prewencji pierwotnej u pacjentów bez rozpoznanej choroby układu krążenia – metaanaliza badań z randomizacją

W *American Heart Journal* opublikowano metaanalizę badań z randomizacją dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania kwasu acetylosalicylowego (ASA) wśród osób bez choroby układu krążenia w prewencji dużych niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych, takich jak: zawał mięśnia sercowego niezakończony zgonem, udar mózgu niezakończony zgonem lub zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych.

Metaanalizą objęto 9 badań dotyczących powyższej tematyki, do których włączono blisko 103 000 pacjentów. Średni czas obserwacji wyniósł 6,9 roku. Stosowanie ASA związane było z redukcją ryzyka wystąpienia niepożądanych zdarzeń sercowo-naczyniowych łącznie (RR 0,9, 95% CI 0,85-0,96,  $p < 0,001$ ). Nie odnotowano jednak istotnego zmniejszenia ryzyka pojedynczych punktów końcowych, takich jak zawał serca, udar mózgu (łącznie niedokrwienny i krwotoczny), udar niedokrwienny oraz śmiertelność całkowita. Stosowanie ASA związane było ze zwiększonym ryzykiem udaru krwotocznego (RR 1,35, 95% CI 1,01-1,81,  $p = 0,04$ ) oraz dużych powikłań krwotocznych (RR 1,62, 95% CI 1,31-2,00,  $p < 0,001$ ). Powyższe korzyści i niebezpieczeństwo związane ze stosowaniem leku były niezależne od wyjściowego ryzyka sercowo-naczyniowego, stosowanej farmakoterapii, wieku, płci oraz dawki ASA. Liczba pacjentów, których należało leczyć ASA, aby uniknąć jednego niepożądanego zdarzenia sercowo-naczyniowego w czasie średnio 6,9-letniej obserwacji, wyniosła 253 (95% CI 163-568). Z drugiej strony taka sama liczba dotycząca jednego dużego powikłania krwotocznego wyniosła 261 (95% CI 182-476). Na każde 1000 osób leczonych ASA przez 5 lat stosowanie tego leku zapobiegało 2,9 niepożądanym epizodom, ale wiązało się z wystąpieniem 2,8 dużych krwawień.

Niewielki korzystny wpływ stosowania kwasu acetylosalicylowego u osób bez wywiadu chorób sercowo-

-naczyniowych jest zniesiony przez istotny wzrost ryzyka dużych powikłań krwotocznych.

*Am Heart J* 2011; 162: 115-124

## Nesiritid nieskuteczny w leczeniu ostrej niewydolności serca

W *New England Journal of Medicine* ukazał się artykuł dotyczący skuteczności stosowania nesiritidu w grupie pacjentów z ostrą niewydolnością serca. Jest on zarejestrowany w Stanach Zjednoczonych jako lek zmniejszający objawy kliniczne w ostrej niewydolności serca, jednak wyniki opublikowanych w ostatnim czasie metaanaliz podały w wątpliwość korzystny jego wpływ na śmiertelność oraz bezpieczeństwo w zakresie wpływu na nerki.

Do randomizowanej próby klinicznej włączono 7141 pacjentów przyjmowanych do szpitala z powodu ostrej niewydolności serca. Uczestników badania randomizowano do przyjmowania nesiritidu lub placebo przez 24 do 168 godzin dodatkowo do standardowej terapii. Po 6 i 24 godzinach od rozpoczęcia leczenia pacjenci z grupy leczonej aktywnie nieistotnie statystycznie częściej zgłaszali zmniejszenie nasilenia duszności (odpowiednio 44,5 vs 42,1% oraz 68,2 vs 66,1%). Częstość ponownych hospitalizacji z powodu niewydolności serca lub zgonu z jakiegokolwiek przyczyny w 30-dniowej obserwacji wyniosła 9,4% w grupie nesiritidu oraz 10,1% w grupie placebo ( $p = 0,31$ ). Podanie leku nie miało również istotnego wpływu na śmiertelność całkowitą w obserwacji 30-dniowej (3,6% w grupie nesiritidu vs 4,0% w grupie placebo) oraz pogorszenie funkcji nerek (definiowane jako spadek GFR o  $> 25\%$ , 31,4% w grupie nesiritidu vs 29,5% w grupie placebo). W grupie leku obserwowano bardziej nasiloną hipotonię.

Nesiritid nie powinien być zalecany rutynowo u pacjentów z ostrą niewydolnością serca.

*N Engl J Med* 2011; 365: 32-43