

## اثر آتنولول در درمان کاردیومیوپاتی اتساعی

وحید مخبري (M.D.)  
 علي قائمیان (M.D.)  
 اسد الله محسنی (M.D.)  
 ساسان طبیبان (M.D.)  
 بابک بیاتی (M.D.)  
 بابک باقري (M.D.)

## چکیده

سابقه و هدف : کاردیومیوپاتی اتساعی از علل عمده نارسایی قلبی است که تاکنون درمان قطعی برای آن یافت نشده است. هدف از انجام این مطالعه، بررسی اثر آتنولول بر روی بهبود وضعیت بالینی و اکوکاردیوگرافیک بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی اتساعی است، تا بتوان یک راه حل درمانی مناسب برای این بیماران که درمان اصلی آنها یعنی پیوند قلب است، ارائه نمود چرا که پیوند قلب، به دلیل هزینه بالا، تکنیک پ چیده و عدم دسترسی به دهنده مناسب، در کشور ما در حال حاضر کمتر امکانپذیر است.

مواد و روش ها : در این مطالعه که از نوع کارآزمایی بالینی دوسوکورمی باشد، تعداد ۲۳ بیمار مبتلا به کاردیومیوپاتی اتساعی (اعم از ایدیوپاتیکی و ایسکمیک) مراجعه کننده به بیمارستان امام خمینی (ره) ساری، انتخاب شده و در دو گروه مورد (۱۲ نفر) و شاهد (۱۱ نفر) به صورت تصادفی و سازگار از نظر سن، جنس، عملکرد قلبی، عدم وجود بیماری‌های همزمان دیگر و کسر جهشی مورد مطالعه قرار گرفتند. در ابتدا بر اساس عملکرد قلبی و معیارهای اکوکاردیوگرافیک شامل: قطر بطن چپ در انتهای دیاستول؛ قطر بطن چپ در انتهای سیستول؛ کسر جهشی؛ ضخامت سپتوم بین بطنی؛ ضخامت دیواره خلفی بطن چپ؛ و فاصله نقطه E تا سپتوم بین بطنی تعیین گردید.

سپس برای هر دو گروه، داروهای مصرفی شامل دیگوکسین، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، دیورتیک، آسپیرین و ترکیبات نیترات تجویز شد، علاوه بر آن به گروه مورد، قرص آتنولول به میزان ۲۵-۵۰ میلی گرم روزانه داده شد. هر بیمار به مدت سه ماه پیگیری شد و در پایان این مدت، معیارهای ذکر شده، مجدداً بررسی شدند. البته طی این مدت ۴ بیمار (انفر از گروه مورد و ۳ نفر از گروه شاهد) از مطالعه حذف شدند.

یافته ها : بعد از جمع آوری اطلاعات و تجزیه و تحلیل آنها مشخص گردید که فاصله نقطه E تا سپتوم بین بطنی (از ۲۲ میلی متر به ۱۷/۵ میلی متر)، LVPWD (از ۱۰/۱ میلی متر به ۸/۹ میلی متر) و کسر جهشی (از ۲۷/۷ درصد به ۳۲/۹ درصد) در گروه مورد نسبت به گروه شاهد تفاوت معنی داری پیدا کرد (به ترتیب  $P < 0.02$ ,  $P < 0.03$  و  $P < 0.05$ ) ولی در سایر متغیرها تفاوت معنی داری یافت نشد.

استنتاج : استفاده از آتنولول در درمان کاردیومیوپاتی اتساعی طی سه ماه، سبب بهبود برخی معیارهای اکوکاردیوگرافیک (کسر جهشی، فاصله نقطه E تا سپتوم بین بطنی، ضخامت دیواره - خلفی بطن چپ) و در نتیجه عملکرد قلبی بیماران خواهد شد ولی از نظر Functional class (F.C)، تأثیر محسوسی نخواهد داشت.

واژه های کلیدی : کاردیومیوپاتی احتقانی، آتنولول، نارسایی احتقانی قلبی

این تحقیق طی شماره ۱۶-۸۰ در شورای پژوهشی دانشگاه ثبت گردیده و با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی مازندران انجام پذیرفته است.  
 \* متخصص قلب و عروق، استادیار دانشگاه علوم پزشکی مازندران  
 \*\* دستیار داخلی دانشگاه علوم پزشکی مازندران

## مقدمه

بین بتابلوکرهای موجود، با توجه به در دسترس بودن، قیمت ارزان و به خصوص اثرات مفید مشاهده شده در مطالعات دیگر، در واقع هدف ما پاسخ به این سوال بود که آیا می‌توان با یک بتابلوکر ارزان و در دسترس، سبب بهبود وضعیت بالینی و اکوکاردیوگرافیک بیماران مبتلا به DCM شد و بقای عمر آنها را افزایش داد؟

## مواد و روش‌ها

این تحقیق یک مطالعه تجربی (دوسوکور) مقطعی بود که بر روی ۲۳ بیمار مزمن علامت‌دار و با وضعیت جسمانی تثبیت شده در محدوده سنی ۴۰ تا ۸۰ سال، با تشخیص کاردیومیوپاتی، (ایدیوپاتیکی و ایسکمیک)، با عملکرد قلبی کلاس<sup>۲</sup> II و III (NYHA) و کسر جهشی بطن چپ بین ۲۵ تا ۵۰ درصد که تحت درمان با دیگوکسین، مهارکننده‌های آنزیم مبدل آنژیوتانسین، (ACEIs)<sup>۳</sup> و وازودیلاتور، دیورتیک و آسپرین بودند، صورت گرفت. بیماران مبتلا به سایر بیماری‌های غیرقلبی نظیر دیابت، بیماری انسدادی مزمن ریه و غیره، و نیز بیماران مبتلا به بیماری‌های پریکارد، میوکاردیت فعال، انفارکتوس میوکارد اخیر (کمتر از ۶ ماه)، آنژین ناپایدار و بیماران مصرف‌کننده الکل، کلسیم بلوکرها و داروهای آنتی‌آریتمیک از مطالعه حذف شدند. همان طوری که ذکر شد، بیماران بر اساس سن، F.C (NYHA)<sup>۴</sup> و کسر جهشی با یکدیگر مشابه‌سازی و در دوگروه مورد و شاهد گنجانده شدند در ضمن، اکوکاردیوگرافست اطلاعاتی از وجود بیماران در گروه مورد و شاهد نداشت. هر بیمار در اولین ویزیت، علاوه بر گرفتن شرح حال، معاینه فیزیکی و تعیین FC تحت

در حدود ۱ تا ۱/۵ درصد جمعیت بزرگسالان مبتلا به نارسایی قلبی هستند (۱). و علی‌رغم پیشرفت در درمان آن، نتایج کلینیکی به دنبال شروع علائم بیماری، تغییر چندانی نکرده و مرگ و میر ناشی از بیماری همچنان بالا است (متوسط بقای عمر، ۱/۷ سال برای مردان و ۳/۲ سال برای زنان است) (۱). کاردیومیوپاتی اتساعی (DCM) یکی از علل عمده نارسایی قلبی است که منجر به ناتوانی و نهایتاً مرگ بیماران می‌گردد و تاکنون درمان قطعی برای آن پیدا نشده، هرچند پیوند قلب، به عنوان درمان اصلی مطرح است (۲). اما انجام پیوند قلب به دلیل تکنیک پیچیده، عدم دستیابی به دهنده مناسب و هزینه بالا، در حال حاضر در کشور ما تقریباً ناممکن است. از طرفی بدون درمان، این بیماری پیش‌آگهی بدی داشته و میزان مرگ و میر پنج ساله آن در حد ۵ درصد می‌باشد (۳). اثرات مفید کلینیکی بالقوه بتابلوکرها در درمان نارسایی قلبی، اولین بار در سال ۱۹۷۵ توسط Waagstien سوندی گزارش شد (۱). تجربیات جدید از ۲۵ سال قبل تاکنون با داروهای بتابلوکر، امیدهایی را در زمینه افزایش بقای عمر، بهبود کیفیت زندگی و کاهش نیاز به بستری شدن‌های مکرر ایجاد نموده است (۴، ۵، ۶). ولی هنوز این موضوع قطعیت کامل نیافته و حتی برخی گزارشات متناقض وجود دارد. به عنوان مثال در طی مطالعه‌ای که در سال ۱۹۹۶ در هند بر روی ۵۶ بیمار مبتلا به DCM انجام شد، گزارش گردید که پروپرانولول در بیماران DCM با عدم تحمل قابل ملاحظه‌ای همراه است و در بسیاری از بیماران سبب تشدید علائم و بدتر شدن وضعیت کلینیکی شد (۷). با توجه به مطالب فوق، نیاز به بررسی و مطالعه بیشتر در این زمینه احساس شد. در این مطالعه با انتخاب آنتولول از

2. Functional class (F.C)

3. Angiotensin converting enzyme inhibitor

4. Newyork heart association

1. Dilated cardio myopathy

(درصد) ۸ نفر	(درصد) ۱۱ نفر	
		NYHA II
۵ (۲۶/۳)	۷ (۳۶/۸)	
		III
۲۵/۶	۲۷/۷	LVEF متوسط (درصد)
۲۲/۹	۲۲	EPSS متوسط (میلی متر)
۶۵/۶	۶۱/۲	LVEDD متوسط (میلی متر)
۵۵	۵۱/۵	LVESD متوسط (میلی متر)
۱۱/۸	۱۰/۴	LVSD متوسط (میلی متر)
۱۰/۱	۱۰/۱	LVPWD متوسط (میلی متر)

توضیح- در پارامترهای فوق بین دو گروه مورد و شاهد تفاوت معنی داری وجود نداشت

جدول شماره ۲: یافته‌های بالینی و اکوکاردیوگرافیک سه ماه بعد از درمان بیماران گروه مورد و شاهد در بیمارستان امام خمینی ساری در سال ۱۳۸۱

گروه شاهد	گروه مورد	
(درصد) ۸ نفر	(درصد) ۱۱ نفر	
		NYHA I
۰	۱ (۵/۳)	
		II
۳ (۱۵/۸)	۵ (۲۶/۳)	
		III
۲۵/۱	۳۲/۹	LVEF متوسط (درصد)
۲۳/۸	۱۷/۵	EPSS متوسط (میلی متر)
۶۶/۵	۶۰/۱	LVEDD متوسط (میلی متر)
۴۹/۵	۴۹/۵	LVESD متوسط (میلی متر)
۱۱/۵	۱۰/۵	LVSD متوسط (میلی متر)
۸	۸/۹	LVPWD متوسط (میلی متر)

اکوکاردیوگرافی قرار گرفت و پارامترهای LVEF<sup>۱</sup>، LVEDD<sup>۲</sup>، LVESD<sup>۳</sup>، IVSD<sup>۴</sup>، IVPWD<sup>۵</sup> و EPSS<sup>۶</sup> در او تعیین گردید و پس از ۳ ماه مجدداً این پارامترها مورد بررسی قرار گرفت. در طی این مدت به بیماران گروه مورد (۱۲ نفر) علاوه بر داروهای مصرفی قبلی خود شامل دیگوکسین، دیورتیک، ACELs، نیترات و آسپرین؛ آنتولول (که به میزان ۲۵ میلی گرم در روز شروع و با کنترل فشارخون و ضربان قلب در ویزیت‌های مکرر تا ۵۰ میلی گرم در روز افزایش یافته بود)، تجویز شد و بیماران گروه شاهد (۱۱ نفر) فقط همان داروهای قبلی خود را مصرف کردند.

### یافته‌ها

طی مدت مطالعه، یک بیمار از گروه شاهد فوت شد و دو بیمار دیگر از همین گروه و یک بیمار از گروه مورد، جهت پیگیری مراجعه نکردند و لذا یافته‌های زیر با توجه به تعداد ۱۱ بیمار در گروه مورد و ۸ بیمار در گروه شاهد به دست آمد.

پس از جمع‌آوری اطلاعات، از طریق آزمون‌های آماری t برای داده‌های کمی و ویل کاکسون برای داده‌های کیفی، مشخص شد که تفاوت معنی داری در LVEF, LVPWD, EPSS بین گروه مورد و شاهد وجود دارد (به ترتیب  $P < 0.02$ ,  $P < 0.03$  و  $P < 0.05$ ) ولی در مورد سایر متغیرها این تفاوت وجود ندارد.

جدول شماره ۱: یافته‌های بالینی و اکوکاردیوگرافیک پایه بیماران

گروه مورد	گروه شاهد

1. Left ventricular ejection fraction
2. Left ventricular end- diastolic dimension
3. Left ventricular end- systolic
4. Inter ventricular septal dimension
5. Left retricular postrior- wall dimention
6. E-point septal separation

جدول شماره ۳: یافته های دکو کاردیوگرافیک در گروه های مورد و شاهد در بیمارستان امام خمینی در ساری سال ۱۳۸۱

EPSS		LVPWD		IVSD		LVESD		LVEDD	
Paired difference		Paired difference		Paired difference		Paired difference		Paired difference	
شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد	شاهد	مورد
X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD	X±SD
n = ۸	n = ۱۱	n = ۸	n = ۱۱	n = ۸	n = ۱۱	n = ۸	n = ۱۱	n = ۸	n = ۱۱
۲/۱۲±۴/۷	-۴/۷۲±۵/۷۸	-۰/۱۲±۱/۸	-۱±۱/۴۷	-۱/۲۵±۱/۸۳	-۰/۱۸±۱/۷۲	۱±۴/۵۳	-۲±۴/۶۲	۰/۸۷±۶/۴	-۲±۶/۴۳
CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI	CI
(-۱/۶۸۹/۱۲)	(-۸/۰۶۱/۸۴)	(-۱/۱۰۶۳/۳۸)	(-۱/۰۸۸/۱۱)	(-۱/۱۰۷۸/۲۸)	(۰/۱۰۹۷/۳۳)	(-۲/۴۰۷/۷۹)	(-۵/۱۰/۱)	(-۴/۶۰۴/۲)	(-۶/۱۰۳۲/۳۲)
t=-۱/۲۵	t=-۲/۷۱	t=۰/۱۹	t=-۲/۴۴	t=۰/۳۸	t=۰/۳۵	t=۰/۶۲	t=-۱/۴۳	t=۰/۳۸	t=-۱/۰۳
P<۰/۲۵	P<۰/۰۲	P<۰/۸۵	P<۰/۱۳	P<۰/۷۱	P<۰/۷۳	P<۰/۵۵	P<۰/۸۸۲	P<۰/۷۱	P<۰/۳۲
NS	S	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS	NS

EPSS: E-point septal separation

LVPWD: Left Ventricular Posterior Wall Dimension

IVSD: Inter Ventricular Septal Dimension

LVESD: Left Ventricular End Systolic Dimension

LVEDD: Left Ventricular End Diastolic Dimension

S: Significant

NS: NON significant

## بحث

ساعت)، مدت اثر طولانی (۱۲-۲۴ ساعت)، عدم عبور از سدخونی- مغزی، همچنین عدم تأثیر سوء بر بیماران قلبی، این دارو انتخاب و مطالعه بر روی آن صورت گرفت (۸).

در طی انجام این طرح تحقیقاتی، اولاً به این نتیجه رسیدیم که بیماران مبتلا به نارسایی قلبی (II F.C و III) به خوبی این دارو را تحمل کردند، به طوری که طی سه ماه پیگیری بیماران، هیچ یک دچار عارضه ناخواسته یا عدم تحمل نشده و همگی تحمل خوبی داشتند و این نکته با مطالعات قبلی که بی خطر بودن و تحمل بتابلوکرها را در بیماران با نارسایی قلب مطرح کرده بودند مطابقت داشت (۹،۴). به عنوان مثال در تحقیقی که در سال ۱۹۹۱ توسط Mottioli و همکارانش بر روی ۷۸ بیمار، با تجویز ۲۵ تا ۵۰ میلی گرم آنتولول انجام گرفته و این بیماران از نظر نورهورمونال نیز تحت بررسی قرار

به لحاظ شیوع نسبتاً بالای نارسایی قلبی و مرگ و میر زیاد ناشی از آن و با توجه به این که در کشور ما دسترسی به امکانات و دهنده مناسب جهت پیوند قلب، به عنوان درمان اصلی نارسایی قلبی، میسر نیست و این درمان هزینه بالایی را نیز می طلبد نیاز به راه حل بهتری در جهت بهبود مرگ و میر و بیمارگویی<sup>۱</sup> این بیماران احساس شد. با توجه به درک اخیر اثرات مفید بتابلوکرها در درمان بیماران مبتلا به نارسایی قلبی و کاردیومیوپاتی اتساعی که با مکانیسم های مختلف از جمله کاهش مصرف اکسیژن توسط میوکارد (دراثر کاهش ریت قلب)، کاهش آزادسازی کاتکولامین ها، کاهش میزان بروز آریتمی ها و... اثر می کنند، با عنایت به قیمت ارزان در دسترس بودن، خواص فارماکودینامیک و فارماکوکینیتیک مطلوب آنتولول، خصوصاً پیک اثر زودرس (۱-۲ ساعت)، نیمه عمر نسبتاً طولانی (۶-۹

## 1. Morbidity

بیزوپرولول و آنتولول به درمان معمول بیماران شامل ACEIS، دیورتیک و دیگوکسین اضافه شدند و مشخص شد که بتابلو کرها، سبب بهبود فونکسیون بطنی می شوند ولی بهبود قابل توجهی ظرفیت فعالیت بیماران ایجاد نمی کنند و به طور کلی اثرات مطلوبی روی خطر مرگ و بستری شدن در بیمارستان، در بیماران DCM دچار اختلال عملکرد سیستمیک و سن کمتر از ۷۰ سال و II F.C و III (NYHA) دارند (۱۲). البته برخی مطالعات نیز نتایج متناقضی را در داشته اند، مثل مطالعه سال ۱۹۹۶ بر روی پروپرانولول که با عدم تحمل قابل ملاحظه (۷) و کاهش موقت LVEF (۱۰) همراه بوده است.

در سایر متغیرها (F.C, LVESD, LVEDD, IVSD) تفاوت معنی داری بین دو گروه مورد و شاهد یافت نشد که می تواند ناشی از زمان کوتاه مطالعه و ارتباط زمان بر روی این متغیرها باشد و ممکن است با انجام مطالعات بیشتر و در زمان طولانی تر، نتایج متفاوتی حاصل گردد. هرچند در مورد ظرفیت فعالیت در مطالعات انجام شده قبلی که در زمان های طولانی تر و با انواع بتابلو کرها انجام شده بود، بهبود معنی داری یافت نشده (۱۲، ۵) به عنوان مثال در متآنالیزی که در طی ۶ مطالعه و بر روی ۹۰۰۰ بیمار انجام شد، مشخص شد که بتابلو کرها سبب بهبود عملکرد بطنی و بقای عمر بیماران می گردند ولی بهبود قابل توجهی در ظرفیت فعالیت بیماران ایجاد نمی کنند (۱۲) ولی در برخی مطالعات نیز بتابلو کرها فواید عملکردی را به همراه داشته اند (۱۴، ۱۵) همچنین در مطالعه ای در سال ۱۹۹۸ توسط Krittayopong و همکارانش در تایلند بر روی ۲۳ بیمار مبتلا به DCM و اثرات آنتولولی طی ۳ ماه مورد بررسی قرار گرفت مشخص شد آنتولول سبب بهبود همودینامیک بیماران می گردد ولی ظرفیت فعالیت بیماران را بهبود نمی بخشد (۵).

گرفتند، مشاهده شد که بیماران با فعالیت بالای نوروهورمونال قادر به تحمل بتابلو کرها نیستند ولی سایر بیماران به راحتی آن را تحمل می کنند (۴). در مطالعه ای که در سال ۱۹۹۶ توسط Talwar و همکارانش بر روی ۵۶ بیمار تحت درمان با پروپرانولول انجام شد، نتیجه گیری شد که پروپرانولول در بیماران مبتلا به کاردیومیوپاتی اتساعی با عدم تحمل قابل ملاحظه ای همراه بود ولی در بیمارانی که آن را تحمل می کردند، اثرات مفید طولانی داشت (۷). البته در برخی تحقیقات قبلی به این نکته اشاره شده بود که در ابتدای مصرف با بتابلو کرها، به طور موقت کاهش در LVEF پیدا می شود ولی بعداً افزایش خواهد یافت (۱۰) ولی در مطالعه ما چنین چیزی مشاهده نشد، که احتمالاً به دلیل عدم انجام اکوکاردیوگرافی مجدد زودتر (مثلاً ۲-۴ هفته بعد از شروع دارو) بوده است. ثانیاً مشخص شد که آنتولول سبب بهبود EPSS در بیماران شده که این پارامتر ارتباط مستقیمی با F.C بیماران دارد (۱۱) و این مطلب نیز با مطالعات قبلی که در این زمینه صورت گرفته مطابقت داشت (۱۲، ۱). ثالثاً با توجه به تفاوت معنی دار LVEF در گروه مورد و شاهد چنین برداشت شد که آنتولول سبب بهبود F.C و به طور غیرمستقیم همودینامیک بیماران که در تحقیقات قبلی نیز این نتیجه حاصل شده بود (۱۳، ۱) به عنوان مثال نتیجه مطالعاتی که از ۲۵ سال قبل در سوئد شروع شده، نشان داده اند که استفاده طولانی مدت از بتابلو کرها می تواند سبب بهبود همودینامیک و افزایش بقای عمر بیماران مبتلا به نارسایی احتقانی قلب گردد و این تئوری با نتایج ۶ مطالعه تصادفی دوسوکورکنترل شده- دارونما به نام های MDC، CLBIS، ANZ، MERIT - HF، CIBIS-II US و Carvedilol Study که در برگیرنده ۹۰۰۰ بیمار بودند، تأیید شد. در آن مطالعات بتابلو کرهای مختلف از جمله متوپرولول، کارودیلول،

## فهرست منابع

1. Hurst JW, Rackley CE, Sonnenblick EH. The heart, 9<sup>th</sup> ed. New York: Mc Graw-hill; 1998. p. 765- 768.
2. Keren A, Gottied S, Tzironi D,. Mildly dilated congestive cardiomyopathy. *Circulation*. 1995; 142: 278- 82.
3. Sokolow. M. *Clinical cardiology*. 5<sup>th</sup> ed. Appleton E lange; 1990. p. 44.
4. Mottoli AV, Betteli G, Mattoli G. Tolerance of besta bloker in DCM. *Cardidogia*. 1991 Mar; 36(3): 2237.
5. Krittayophong R, Mahanoda N. Short tem effect of atenolol in patients with DCM. *I Med Assoc Thailand*. 1998 Mar; 81(3): 201-7.
6. Strum B, Pacher R, Strametz -Jurnek J. Effect of beta-1- blockade with atenolol on pretreated with high- dose enalapil. *Eur I Heart Fall*. 2000 Dec; 2(4): 407-12.
7. Talwar KK, Bhargara B, Upasani PT. Hemodynamic predictors of early intolerance and long- term effects of properanolol in DCM. *I Card Fail*. 1996 Dec; 2(4): 273-7.
8. Harrison's. Principles of internal medicine, 15<sup>th</sup> ed. Mc Graw- Hill; 2001. p. 448-449.
9. Sidney Goldstein, Tlarold LK. Metoprolol CR/XL in patient with Heart failure. *Am tlearts*. 1999; 138: 1158-65.
10. Hall SA, Cigarroa CG. Time- course of improvement in left ventricular function; mass and geometry in patients with CHF treated with B-bloackers. *J AM Coll Cardiol*. 1995; 25:1154-61.
11. Braunwald.E.Zipes D.P. Libby P. Heart Disease, 5<sup>th</sup> ed. Philadelphia W, B Saunders; 1997. 1754-8.
12. Cobelli F. The use of beta blockers in heart fuilure: clinical studies. *Ital Heart I*. 2000 Aug; 1(8 Suppl) 996-1002.
13. Iullian DG, Camma AS. Randomised trial of effect of amiodarone on mortality in patients with left ventricular dysfunction after recent myocardial infaction: Emial. *Lancet*. 1997; 349: 667- 74.
14. Sinagra G, Perkan A, Zecchin M, Dilenada A. Safety and tolerability of beta blokera in severe Cardiac decompenstion from DCM. *G Ital cardiac* 1995 Oct; 25(10): 1255-63.
15. Toyama T, Aihara Y, Iwasaki T. Cardiac sympathetic activity estimated by 123 I- mibg myocardial imaging in patiets with DCM after beta blicker or acei Therapy. *I Nucl- Med*. 1999 Feb; 40(2): 217-23.