

## **Пострегистрационное исследование эффективности и безопасности ингибитора АПФ Рамилонга (рамиприла) в клинической практике**

**Конорев М.Р., Павлюков Р.А., Чупахина О.П., Кутько С.Е.**

В пострегистрационном исследовании изучали эффективность и безопасность ингибитора ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) Рамилонга (рамиприла) в обычной клинической практике.

В открытое, проспективное 7-21 дневное исследование были включены 64 пациента легкой и умеренной артериальной гипертонией, которые проходили лечение в кардиологическом отделении Учреждение здравоохранения «Витебская областная клиническая больница». Лечение Рамилонгом начинали с дозы 2,5-5,0 мг один раз в день, Дозу постепенно увеличивали, чтобы добиться снижения артериального давления (АД) до целевых значений. Эффективность оценивали у всех 64 пациентов, у которых регистрировали АД после начала лечения; безопасность определяли также у всех пациентов (n=64). Рамилонг снижал систолическое и диастолическое АД соответственно на 20% и 17%. Снижение диастолического АД ниже 90 мм рт. ст. было достигнуто у всех пациентов систоло-диастолической гипертонией. Более выраженное снижение диастолического АД отмечено у пожилых людей. Снижение систолического АД ниже 140 мм рт. ст. наблюдалось у всех пациентов с изолированной систолической гипертонией. Более выраженное снижение систолического АД отмечено у пожилых людей. Все пациенты прошли терапию Рамилонгом во время стационарного лечения. Нежелательные реакции зарегистрированы у 7,8% пациентов, были легко выраженными и не потребовали отмены терапии. Чаще всего встречался кашель (4,7%). Таким образом, 7-21 дневное исследование продемонстрировало эффективность и хорошую переносимость Рамилонга у пациентов легкой и умеренной гипертонией, находившихся на стационарном лечении.

### **Введение**

Пострегистрационные исследования сегодня приобретают все большую популярность. Впервые они были проведены в Великобритании около 25 лет назад [6,17]. Регистрационные исследования ограничены условиями проведения. Обычно в таких исследованиях принимает участие ограниченное число пациентов (клинические исследования) или здоровых лиц (биоэквивалентные исследования). Следует отметить, что из регистрационных клинических исследований исключают пациентов с сопутствующими заболеваниями. В реальной клинической практике основная масса пациентов имеет сопутствующую патологию [11]. Что касается биоэквивалентных исследований, то в этих исследованиях принимает участие только здоровые лица (добровольцы). Постмаркетинговые исследования позволяют выявить как пользу от проведения антигипертензивной терапии, так и проблемы, с которыми может столкнуться врач.

Цель подобных исследований является подтверждение эффективности проводимой терапии у пациентов, которые могут быть исключены из клинических исследований III фазы, например, пожилых людей или пациентов с сопутствующей патологией [14]. Результаты пострегистрационных исследований позволяют в ряде случаев выявить дополнительные эффекты антигипертензивных лекарственных средств, которые служат основанием для продолжения исследований. Так произошло, например, при изучении протективного действия ингибиторов ангиотензинпревращающего фермента (АПФ) при диабетической нефропатии [20]. Что касается генерических лекарственных средств, то основная цель данных исследований является определение терапевтической эквивалентности. Постмаркетинговые исследования позволяют ответить на вопрос – имеет ли генерическое лекарственное средство одинаковую клиническую эффективность с референтным лекарственным средством?

Другой целью пострегистрационных исследований является изучение безопасности лекарственных средств (ЛС) в широкой клинической практике. При появлении на рынке первого ингибитора АПФ каптоприла, врачи стали отмечать появления в ряде случаев у

пациентов нейтропении, кожной сыпи и иммунокомплексной гломерулопатии, которые вынуждали прекращать лечение этим лекарственным средством 23% пациентов [18]. После проведения постмаркетинговых исследований выяснилось, что снижение доз у пациентов с более легкими формами артериальной гипертензии привело к уменьшению частоты этих серьезных нежелательных явлений [6]. Именно в пострегистрационных исследованиях было показано, что распространенной нежелательной реакцией ингибиторов АПФ является кашель. Частота развития кашля в клинических исследованиях III фазы недооценивалась. По результатам постмаркетинговых исследований установлено, что частота персистирующего сухого кашля при приеме ингибиторов АПФ достигает 5-20% [13].

Целью нашего пострегистрационного исследования явилось изучение безопасности и эффективности антигипертензивного генерического лекарственного средства Рамилонга (рамиприла). Рамиприл представляет собой пролекарство, которое метаболизируется до рамиприлата – мощного ингибитора АПФ. Период полувыведения последнего составляет 9-18 ч [10], что позволяет назначать ЛС один раз в сутки. Эффективность и безопасность рамиприла у пациентов легкой и умеренной гипертонией были подтверждены в двойных слепых плацебо-контролируемых исследованиях [2,15], постмаркетинговых исследованиях [9,19] и сравнительных исследованиях с другими ингибиторами АПФ [4,22] и антигипертензивными средствами других классов [10]. Дизайн исследования предполагал определить терапевтическую эквивалентность Рамилонга у пациентов, которые получали стационарное лечение. В исследование разрешалось включать любых пациентов при отсутствии противопоказаний.

#### **Материал и методы**

В исследование включали мужчин и женщин в возрасте от 35 до 80 лет с легкой или умеренной гипертонией, находившихся на лечении в кардиологическом отделении Учреждение здравоохранения «Витебская областная клиническая больница». Критериями исключения служили невозможность отмены других антигипертензивных средств, противопоказания к назначению ингибиторов АПФ, нестабильные сердечно-сосудистые заболевания или другие проблемы медицинского характера, которые не позволили принять участие в исследовании, а также беременность и кормление грудью.

Открытое проспективное 7-21 дневное исследование состояло из трех фаз: исходное обследование пациента, титрование дозы (1-2 дня), терапия Рамилонгом (5-19 дней). Если пациент получал антигипертензивную терапию, то перед назначением Рамилонга ее прекращали или постепенно отменяли в соответствии с инструкциями производителя. После исходного обследования начинали терапию Рамилонгом в дозе 2,5-5,0 мг один раз в день утром. При необходимости через 1 или 2 дня стартовую дозу постепенно увеличивали до 10 мг/сут, чтобы добиться снижения систолического и диастолического артериального давления (АД) в положении сидя соответственно  $\leq 140$  и  $\leq 90$  мм рт. ст. по сравнению с исходным давлением. Все пациенты продолжали прием рамиприла в оптимальной или максимальной дозе еще в течение 5-19 дней (весь период нахождения пациента в стационаре). Во время исследования допускалась сопутствующая терапия, в том числе лекарственными средствами, снижающими АД, например, диуретиками при отеках или антагонистами кальция при стенокардии. Если пациент до начала исследования получал диуретики, то лечение рамиприлом рекомендовали начинать с дозы 5,0 мг/сут. Исходно проводилась регистрация демографических характеристик пациентов, анамнез артериальной гипертонии, предыдущую антигипертензивную терапию и сопутствующие заболевания. Показатели жизнедеятельности измеряли исходно (0 день), во время титрования дозы (1 и 2 день) и в конце исследования (7-21 день). АД в положении сидя измеряли с помощью стандартного ртутного сфигмоманометра [1,3] утром перед приемом рамиприла. Фиксировались все нежелательные реакции в регистрационных картах стационарного пациента. При появлении нежелательных реакций проводилась оценка возможной связи нежелательных реакций с приемом конкретных лекарственных средств.

Демографические показатели анализировали с помощью методов описательной статистики. Артериальную гипертензию диагностировали на основании международных рекомендаций [1,21]. Критерием систоло-диастолической гипертензии было повышение АД  $\geq 140/90$  мм рт. ст., изолированной систолической гипертензии – увеличение систолического АД  $>140$  мм рт. ст. при диастолическом АД  $<90$  мм рт. ст. В анализ эффективности включали пациентов, у которых исходно определялась артериальная гипертензия и имелись результаты, по крайней мере, одного обследования на фоне лечения. Рассчитывали 95% доверительные интервалы (95% ДИ) для динамики АД по сравнению с исходными значениями и частоты ответа на лечение.

Критерием ответа на лечение было снижение диастолического АД  $\leq 90$  мм рт. ст. по сравнению с исходным (при систоло-диастолической гипертензии), или снижение систолического АД  $\leq 140$  мм рт. ст. по сравнению с исходным (при изолированной систолической гипертензии). Анализ безопасности проводили у всех пациентов. Распределение нежелательных реакций оценивали с учетом характеристик пациентов; для сравнения групп использовали критерий хи-квадрат. Статистически значимыми считали различия при  $P < 0,05$ .

### **Результаты**

В исследование включено 64 пациента (Таблица 1). Изолированная диастолическая гипертензия (диастолическое АД  $>90$  мм рт. ст. и систолическое АД  $\leq 140$  мм рт. ст.) не была диагностирована ни у одного из пациентов. Из общей группы пациенты 46 (71,9%; 95% ДИ: 60,7-83,1%) человек имели систоло-диастолическую гипертензию, а 18 (28,1%; 95% ДИ: 39,3-16,9%) человек - изолированную систолическую гипертензию. Средний возраст всех пациентов составил  $60,8 \pm 11,8$  лет.

Все пациенты ( $n=64$ ) прошли терапию Рамилонгом во время стационарного лечения. В конце исследования эффективная доза Рамилонга составляла 5 мг (21 пациент; 32,8%; 95% ДИ: 44,5-21,1%) или 10 мг (43 пациента; 67,2%; 95% ДИ: 78,9-55,5%).

### **Ответ на лечение**

У пациентов общей группы ( $n=64$ ) терапия Рамилонгом привела к снижению систолического АД с  $154,8 \pm 6,0$  до  $122,6 \pm 7,9$  мм рт. ст. ( $-32,2$ ; 95% ДИ от  $-34,2$  до  $-29,7$ ;  $P < 0,0001$ ) и диастолического АД с  $95,0 \pm 8,4$  до  $78,6 \pm 5,8$  мм рт. ст. ( $-21,7$ ; 95% ДИ от  $-24,3$  до  $-19,2$ ;  $P < 0,0001$ ).

У пациентов систоло-диастолической гипертензией ( $n=46$ ) терапия Рамилонгом привела к снижению систолического АД с  $161,5 \pm 6,6$  до  $122,1 \pm 6,5$  мм рт. ст. ( $-39,4$ ; 95% ДИ от  $-44,0$  до  $-34,8$ ;  $P < 0,0001$ ) и диастолического АД с  $99,8 \pm 6,9$  до  $78,1 \pm 6,7$  мм рт. ст. ( $-21,7$ ; 95% ДИ от  $-26,5$  до  $-16,9$ ;  $P < 0,0001$ ).

У пациентов изолированной систолической гипертензией ( $n=18$ ) систолическое АД после лечения снизилось с  $145,0 \pm 7,6$  до  $123,3 \pm 9,4$  мм рт. ст. ( $-21,7$ ; 95% ДИ от  $-27,4$  до  $-16,0$ ;  $P < 0,0001$ ), а диастолическое АД – с  $87,8 \pm 4,1$  до  $79,4 \pm 4,0$  мм рт. ст. ( $-8,4$ ; 95% ДИ от  $-11,1$  до  $-5,7$ ;  $P < 0,0001$ ). Целевой антигипертензивный эффект был достигнут через 1-2 дня и сохранялся до конца исследования.

Диастолическое АД снизилось  $\leq 90$  мм рт. ст. по сравнению с исходным у всех пациентов систоло-диастолической гипертензией ( $n=46$ ). Более выраженное снижение диастолического АД отмечено у пожилых людей с  $106,0 \pm 7,0$  до  $78,3 \pm 6,8$  мм рт. ст. ( $-27,7$ ; 95% ДИ от  $-32,6$  до  $-22,8$ ;  $P < 0,0001$ ) по сравнению с лицами младше 65 лет с  $96,7 \pm 6,8$  до  $78,0 \pm 6,4$  мм рт. ст. ( $-18,7$ ; 95% ДИ от  $-23,4$  до  $-14,0$ ;  $P < 0,0001$ ).

Систолическое АД снизилось  $\leq 140$  мм рт. ст. по сравнению с исходным у всех пациентов изолированной систолической гипертензией ( $n=18$ ). Более выраженное снижение систолического АД отмечено у пожилых людей с  $160,0 \pm 7,7$  до  $123,8 \pm 9,5$  мм рт. ст. ( $-36,2$ ; 95% ДИ от  $-42,0$  до  $-30,4$ ;  $P < 0,0001$ ) по сравнению с лицами младше 65 лет с  $143,6 \pm 7,6$  до  $123,0 \pm 9,4$  мм рт. ст. ( $-20,6$ ; 95% ДИ от  $-26,3$  до  $-14,9$ ;  $P < 0,0001$ ).

Таблица 1. Исходные характеристики пациентов, получавших Рамилонг

| Исходные характеристики группы пациентов  | Анализ эффективности (n=64)   |
|---|-------------------------------|
| Возраст, лет                              | 60,8±11,8                     |
| Число пациентов старше 65 лет (%)         | 19 (29,7; 95% ДИ: 41,1-18,3)  |
| Пол (%)                                   |                               |
| Мужчины                                   | 38 (59,4%; 95% ДИ: 71,7-47,1) |
| Женщины                                   | 26 (40,6%; 95% ДИ: 52,9-28,3) |
| Масса тела (кг)                           | 85,5±18,2                     |
| Сопутствующие заболевания (%)             |                               |
| Сахарный диабет                           | 4 (6,3%; 95% ДИ: 12,4-0,2)    |
| Ишемическая болезнь сердца                | 53 (82,8%; 95% ДИ: 92,2-73,4) |
| Застойная сердечная недостаточность       | 4 (6,3%; 95% ДИ: 12,4-0,2)    |
| Длительность гипертонии (%)               |                               |
| Впервые выявлена                          | 6 (9,4%; 95% ДИ: 16,7-2,1)    |
| Менее 5 лет                               | 13 (20,3%; 95% ДИ: 30,4-10,2) |
| Более 5 лет                               | 45 (70,3%; 95% ДИ: 81,7-58,9) |
| Предыдущая антигипертензивная терапия (%) |                               |
| Антагонист кальция                        | 15 (23,4%; 95% ДИ: 34,0-12,8) |
| Диуретик                                  | 24 (37,5%; 95% ДИ: 49,6-25,4) |
| Ингибитор АПФ                             | 4 (6,3%; 95% ДИ: 12,4-0,2)    |
| Бета-блокатор                             | 28 (43,8%; 95% ДИ: 56,2-31,4) |
| Альфа-блокатор                            | 7 (10,9%; 95% ДИ: 18,7-3,1)   |
| Исходные показатели жизнедеятельности     |                               |
| Систолическое АД (мм рт. ст.)             | 154,8±16,0                    |
| Диастолическое АД (мм рт. ст.)            | 95,0±8,4                      |
| Частота сердечных сокращений в минуту     | 78,6±11,3                     |
| Тип гипертонии                            |                               |
| Систо-диастолическая                      | 46 (71,9%; 95% ДИ: 83,1-60,7) |
| Изолированная систолическая               | 18 (28,1%; 95% ДИ: 39,3-16,9) |

Примечание: Количественные показатели приведены в виде M±SD.

### Безопасность

Безопасность анализировали у всех пациентов, включенных в исследование (Таблица 2). В целом у 7 (11,0%; 95% ДИ: 18,8-3,2%) пациентов зарегистрировали побочные явления. У 5 (7,8%; 95% ДИ: 14,5-1,1%) из них побочные реакции были расценены как определенно, вероятно или возможно связанные с лечением. Учитывали все нежелательные явления независимо от их предполагаемого генеза. У всех пациентов отмечались не-серьезные нежелательные реакции, что не потребовало отмены терапии.

Таблица 2. Наиболее частые нежелательные реакции у 64 пациентов, включая реакции, которые не были связаны с лечением

| Симптоматические побочные реакции | Число пациентов, (%)       |
|-----------------------------------|----------------------------|
| Любое нежелательное явление       | 7 (11,0; 95% ДИ: 18,8-3,2) |
| Кашель                            | 3 (4,7; 95% ДИ: 10,0-0,01) |
| Головная боль                     | 2 (3,1; 95% ДИ: 7,4-0,01)  |
| Головокружение                    | 1 (1,6; 95% ДИ: 4,7-0,01)  |
| Тошнота                           | 1 (1,6; 95% ДИ: 4,7-0,01)  |

Чаще всего регистрировали нежелательные явления со стороны нервной системы (3 пациента; 4,7%; 95% ДИ: 10,0-0,01%), в том числе головную боль (3,1%; 95% ДИ: 7,4-0,01%) или головокружение (1,6%; 95% ДИ: 4,7-0,01%). Также наиболее распространенным нежелательной реакцией был кашель (3 пациента; 4,7%; 95% ДИ: 10,0-0,01%). Случаев гепатита, лейкопении, панкреатита или серьезных кожных реакций не наблюдали.

### **Обсуждение**

Результаты исследования подтвердили эффективность и безопасность Рамилонга у пациентов, находившихся на стационарном лечении. Среди 64 пациентов, у которых анализировали эффективность, почти треть были в возрасте старше 65 лет. В конце исследования дозы рамиприла чаще всего составляли 5 мг (треть пациентов) и 10 мг (две трети пациентов). Терапия Рамилонгом один раз в день была эффективной во всех группах пациентов, в том числе у пациентов с изолированной систолической гипертензией и пожилых людей.

В данном исследовании Рамилонг (рамиприл) снижал систолическое и диастолическое АД соответственно на 20% и 17%. На лечение ответили все пациенты систолической и изолированной систолической гипертензией. Полученные данные согласуются с результатами плацебоконтролируемых исследований рамиприла и постмаркетинговых исследований различных ингибиторов АПФ. В плацебоконтролируемых [2,15] и постмаркетинговых [12] исследованиях рамиприл в дозе 2,5-10 мг снижал систолическое АД в положении лежа на 6-12%, а его эффект зависел от дозы. В дозе 10 мг один раз в день рамиприл по эффективности был сопоставим с каптоприлом в дозе 50 мг два раза в день [22] и эналаприлом в дозе 20 мг один раз в день [4] и вызывал снижение диастолического АД примерно на 14%. В постмаркетинговых исследованиях квинаприла [8] и лизиноприла [16] на лечение ответили 82% и 87% пациентов соответственно.

Общая частота нежелательных явлений, в том числе не связанных с Рамилонгом, в данном исследовании составила 11,0%. Прекращение лечения из-за нежелательных реакций отмечено не было. Эти данные согласуются с результатами контролируемых исследований рамиприла [4,15,22]. Частота нежелательных явлений не превышала таковую в постмаркетинговых исследованиях рамиприла и других ингибиторов АПФ [5,7,8,12,16,17]. Кашель, который был самым частым нежелательным явлением в исследовании, наблюдался всего у 4,7% пациентов, что согласуется с данными постмаркетинговых исследований ингибиторов АПФ. Например, в постмаркетинговых исследованиях частота кашля при лечении эналаприлом составила 3% [17], рамиприлом – 3,9% [12], лизиноприлом – 4% [16] и квинаприлом – 3 и 11% [5,8]. По другим данным, частота кашля при лечении ингибиторами АПФ достигает 5-20% [13]. Симптоматические побочные реакции в данном исследовании были сходными с таковыми в других постмаркетинговых исследованиях ингибиторов АПФ [5,8,16,17]. После кашля, следующими по частоте встречаемости нежелательными реакциями были головная боль (3,1%) и головокружение (1,6%).

В целом результаты нашего исследования, которое проводилось в стационаре, подтверждают эффективность терапии Рамилонгом один раз в день у пациентов легкой и умеренной гипертензией, в том числе у пожилых людей. Переносимость Рамилонга была хорошей во всех группах пациентов, а профиль безопасности оказался сопоставимым с таковым в рандомизированных контролируемых и постмаркетинговых исследованиях.

### **Литература**

1. Рекомендации ESH и ESC 2013 года по диагностике и лечению артериальной гипертензии. Рабочая группа по диагностике и лечению артериальной гипертензии Европейского общества по гипертензии (ESH) и Европейского общества кардиологов (ESC; перевод Российского медицинского общества по артериальной гипертензии) / G. Mancia [et al.] // J. Hypertension. – 2013. – Vol.31, №7. – P. 1281-1357.

2. A doubleblind study to compare the efficacy, tolerance and safety of two doses of the angiotensin converting enzyme inhibitor ramipril with placebo / A.S. Villamil [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol.59, Suppl.D. – P. 110D-114D.
3. American Society of Hypertension, Recommendations for routine blood pressure measurement by indirect cuff sphygmo-manometry / *Am. J. Hypertens.* – 1992. – Vol.5. – P. 207-209.
4. A multicentre comparative study between ramipril and enalapril in patients with mild to moderate essential hypertension / J. Zabudowski [et al.] // *Curr. Med. Res. Opin.* – 1988. Vol.11. – P. 93-106.
5. A postmarketing surveillance evaluation of quinapril in 3742 Canadian hypertensive patients: The ACCEPT Study / P. Larochelle [et al.] // *Clin. Ther.* – 1994. – Vol.16. – P. 838-853.
6. Chalmers, D. Post marketing surveillance of captopril (for hypertension): A preliminary report / D. Chalmers, S.L. Dombey, D.H. Lawson // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1987. – Vol.24. – P. 343-349.
7. Chalmers, D. Postmarketing surveillance of captopril for hypertension / D. Chalmers, A. Whitehead, D.H. Lawson // *Br. J. Clin. Pharmacol.* – 1992. Vol.34. – P. 215-223.
8. Dzau, V. ADOPT trial results: Comparison of response rates by age, race, medical history. ADOPT Study Group / V. Dzau, S. Julius, M.A. Weber // *Am. J. Hypertens.* – 1994. Vol.7, 123A. – Abstract J13.
9. European postmarketing surveillance of ramipril in hypertension. 1. Feasibility and study cohort / D.H. Lawson [et al.] // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* – 1995. – Vol.49, №1-2.–P. 73-79.
10. Frampton, J.E. Ramipril. An updated review of its therapeutic use in essential hypertension and heart failure / J.E. Frampton, D.H. Peters // *Drugs.* – 1995. – Vol.49. – P. 440-466.
11. Functional status and well-being of patients with chronic conditions. Results from the Medical Outcomes Study / A.L. Stewart [et al.] // *JAMA.* – 1989. – Vol.262. – P. 907-913.
12. Hathial, M. Safety and tolerability of ramipril 10 mg in patients at high risk of cardiovascular events: an observational study / M. Hathial // *J. Indian. Med. Assoc.* – 2008. – Vol.106, №7. – P. 468-470.
13. Israili, Z.H. Cough and angioneurotic edema associated with angiotensin-converting enzyme inhibitor therapy. A review of the literature and pathophysiology / Z.H. Israili, W.D. Hall // *Ann. Intern. Med.* – 1992. – Vol.117. – P. 234-242.
14. Kaplan, N.M. Hypertension in the population at large / N.M. Kaplan. – In: *Clinical Hypertension*. 6th ed. Baltimore: Williams & Wilkins. – 1994. – P. 1-22.
15. Kostis, J.B. Double-blind study of ascending doses of ramipril in patients with mild to moderate hypertension / J.B. Kostis // *Adv. Ther.* – 1991. – Vol.8. – P. 6-37.
16. Lisinopril in the treatment of hypertension: A Canadian postmarketing surveillance study / V.F. Huckell [et al.] // *Clin. Ther.* – 1993. – Vol.15. – P. 407-422.
17. Postmarketing surveillance of enalapril. I: Results of prescription-event monitoring / W.H.W. Inman [et al.] // *BMJ.* – 1988. – Vol.297. – P. 826-829.
18. Safety and efficacy of chronic therapy with captopril in hypertensive patients: An update / B. Waeber [et al.] // *J. Clin. Pharmacol.* – 1981. – Vol.21. – P. 508-516.
19. Smith, M.G. Clinical and economic benefits of ramipril: an Australian analysis of the HOPE study / M.G. Smith, A.M. Neville, J.C. Middleton // *Intern. Med. J.* – 2003. – Vol.33, №9-10. – P. 414-419.
20. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. Collaborative Study Group / E.J. Lewis [et al.] // *NEJM.* – 1993. – Vol.329. – P. 1456-1462.
21. The Fifth Report of the Joint National Committee on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC V) / *Arch. Intern. Med.* – 1993. – Vol.153. – P. 154-183.
22. Witte, P.U. Comparative double-blind study of ramipril and captopril in mild to moderate essential hypertension / P.U. Witte, U. Walter // *Am. J. Cardiol.* – 1987. – Vol.59, Suppl.D. – P. 115D-120D.