

17. Cusi D., Barlassina C., Azzani T., Casari G., Citterio L. et al. Polymorphisms of alpha-adducin and salt sensitivity in patients with essential hypertension // *Lancet*. 1997; 349: 9062: 1353–1357.
18. Sun X.J., Hou X.F., Liu S.R., Liu W.B., Tao Z.G., Li J.Y. Associations between CYP11B2 gene -344T/C polymorphism and essential hypertension in the Han nationality in Shandong province // *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi*. 2004; 21: 5: 502–504.
19. Wilson R.C., Dave-Sharma S., Wei J.Q., Obeyesekere V.R. et al. A genetic defect resulting in mild low-renin hypertension // *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1998; 95: 17: 10200–10205.
20. Rubattu S., Stanzione R., Di Angelantonio E., Zanda B. et al. Atrial natriuretic peptide gene polymorphisms and risk of ischemic stroke in humans // *Stroke*. 2004; 35: 4: 814–8 Epub 2004 Mar.
21. Lanfear D.E., Stalker J.M., Marsh S., Rich M.W., McLeod H.L. Genetic variation in the B-type natriuretic peptide pathway affects BNP levels // *Cardiovasc Drugs Ther*. 2007; 21: 1: 55–62.
22. Hsieh K., Lalouschek W., Schillinger M., Endler G. et al. Impact of alphaENaC polymorphisms on the risk of ischemic cerebrovascular events: a multicenter case-control study // *Clin Chem*. 2005; 51: 6: 952–6.
23. Wang T.J., Pencina M.J., Booth S.L., Jacques P.F., Ingelsson E. et al. Vitamin D Deficiency and Risk of Cardiovascular Disease // *Circulation*. 2008; Jan 7.
24. Ortlepp J.R., Krantz C., Kimmel M., von Korff A., Vesper K. et al. Additive effects of the chemokine receptor 2, vitamin D receptor, interleukin-6 polymorphisms and cardiovascular risk factors on the prevalence of myocardial infarction in patients below 65 years // *Int J Cardiol*. 2005; 105: 1: 90–95.
25. Park K.S., Nam J.H., Choi J. The short vitamin D receptor is associated with increased risk for generalized aggressive periodontitis // *J Clin Periodontol*. 2006; 33: 8: 524–528.
26. Han Y., Xi S., Zhang X., Yan C., Yang Y. et al. Association of Connexin 37 Gene Polymorphisms with Risk of Coronary Artery Disease in Northern Han Chinese // *Cardiology*. 2007; 110: 4: 260–265.
27. Hlatky M.A., Quertermous T., Boothroyd D.B., Priest J.R. et al. Polymorphisms in hypoxia inducible factor 1 and the initial clinical presentation of coronary disease // *Am Heart J*. 2007; 154: 6: 1035–42 Epub 2007 S.
28. Joos L., He J.Q., Shepherdson M.B., Connett J.E., Anthonisen N.R. et al. The role of matrix metalloproteinase polymorphisms in the rate of decline in lung function // *Hum Mol Genet*. 2002; 11: 5: 569–576.
29. Schiewe R., Pitzler K., Freund E. The «small Perthes-graft» in the isolated, irreversible paralysis of the deep ramus of the radial nerve // *Zentralbl Chir*. 1971; 96: 45: 1550–1556.
30. Flex A., Gaetani E., Proia A.S., Pecorini G., Straface G. et al. Analysis of functional polymorphisms of metalloproteinase genes in persons with vascular dementia and Alzheimer's disease // *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2006; 61: 10: 1065–1069.
31. Liu P.Y., Li Y.H., Tsai W.C., Tsai L.M., Chao T.H. et al. Stromelysin-1 promoter 5A/6A polymorphism is an independent genetic prognostic risk factor and interacts with smoking cessation after index premature myocardial infarction // *J Thromb Haemost*. 2005; 3: 9: 1998–2005.
32. Zhang B., Ye S., Herrmann S.M., Eriksson P., de Maat M. et al. Functional polymorphism in the regulatory region of gelatinase B gene in relation to severity of coronary atherosclerosis // *Circulation*. 1999; 99: 14: 1788–1794.
33. Jormsjo S., Ye S., Moritz J., Walter D.H., Dimmeler S. et al. Allele-specific regulation of matrix metalloproteinase-12 gene activity is associated with coronary artery luminal dimensions in diabetic patients with manifest coronary artery disease // *Circ Res*. 2000; 86: 9: 998–1003.
34. Xie J., Yi L., Xu Z.F., Mo X.M., Hu Y.L., Wang D.J. et al. VEGF C-634G polymorphism is associated with protection from isolated ventricular septal defect: case-control and TDT studies // *Eur J Hum Genet*. 2007; 15: 12: 1246–51 Epub 2007 J.
35. Petrovic D., Verhovc R., Globocnik Petrovic M. et al. Association of vascular endothelial growth factor gene polymorphism with myocardial infarction in patients with type 2 diabetes // *Cardiology*. 2007; 107: 4: 291–5 Epub 2007 Jan.
36. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: physiology and medicine. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2007, ISBN: 1600217524; 35–67.
37. Torshin I.Yu. Bioinformatics in the post-genomic era: studies in clinical genetics. Nova Biomedical Books, NY, USA, 2008, in press.

# Применение изосорбид-5-мононитрата при ишемической болезни сердца: актуальны ли нитраты сегодня?

Н.В. Стуров, Д.А. Максимкин

РУДН, Москва

За последние годы в научной медицинской общности сформировалась тенденция к снижению частоты назначения органических нитратов, поскольку эта группа препаратов, по данным крупных исследований, не продемонстрировала положительного влияния на прогноз у пациентов с ишемической болезнью сердца (ИБС).

Тем не менее, в реальной клинической практике нитраты для профилактики ангинозных приступов по-прежнему получает значительная часть пациентов с ИБС. Этот факт указывает на высокую приверженность врачей к назначению органических нитратов. Органические нитраты в составе комбинированной терапии получают более половины пациентов с ИБС как в России (87,3 % [1]), так и в развитых странах (в США – 61 % [2]).

На чём же основана высокая приверженность врачей всего мира к назначению нитратов и оправдана ли она?

## Актуальность назначения нитратов

По данным российской части исследования ATP Survey, 63 % пациентов со стенокардией переносят более пяти приступов стенокардии в неделю, а доля тех, кто испытывает 10–20 приступов, составляет 25,14 % [1, 3]. Следует помнить, что именно ишемические приступы являются главной причиной снижения качества жизни пациента, страдающего стенокардией.

Очевидно, что основная причина столь частого применения органических нитратов это необходимость достичь полного медикаментозного контроля стенокардии и усилить антиишемическое действие β-блокаторов или антагонистов кальция.

Какова же оптимальная частота назначения нитратов пациентам с ИБС?

В крупном многоцентровом исследовании COURAGE (n = 2287, продолжительность 4,6 года) принимали участие две группы пациентов с ИБС, получавших оптимальную медикаментозную терапию. Пациентам одной из групп при включении в исследование проводили плановую ангиопластику. Отдалённые результаты в обеих группах оказались сопоставимы по конечным точкам (частота смертельных исходов и несмертельных инфарктов миокарда).

Примечательно, что в группе только оптимальной медикаментозной терапии на разных этапах лечения изосорбид-5-мононитрат (ИС-5-МН) получало 57–72 % пациентов, блокаторы кальциевых каналов – 43–52 %, β-блокаторы – 86–89 % пациентов. В группе пациентов, перенесших ангиопластику, частота использования указанных препаратов составила 40–62 %, 40–43 %, 84–85 % соответственно [4]. Стоит обратить внимание, что

в ряде ситуаций ИС-5-МН назначался чаще, чем блокаторы кальциевых каналов.

Таким образом, частое применение нитратов позволило даже без проведения ангиопластики добиться удовлетворительного качества жизни участвовавших в исследовании пациентов.

Включение органических нитратов в состав комбинированной терапии у пациентов с тяжёлыми формами стенокардии приводит к выраженному улучшению качества жизни: лучшей переносимости физической нагрузки, пациенты получают возможность в необходимой степени повысить свою активность в течение дня, расширяются возможности к самообслуживанию [5].

Нитраты, по-прежнему, являются основой антиангинальной терапии и включены в базовые отечественные и зарубежные рекомендации по лечению ИБС [6–8, 9].

При непереносимости  $\beta$ -блокаторов для профилактики приступов стенокардии у пациентов с ИБС пролонгированные нитраты (ИС-5-МН) выступают как препараты первого ряда [7, 8].

Кроме того, рекомендуется дополнительно назначать пролонгированный нитрат при недостаточной антиангинальной эффективности  $\beta$ -блокаторов [7, 8, 10].

Совместное назначение пролонгированных нитратов и  $\beta$ -блокаторов приводит к взаимному нивелированию их отрицательных фармакодинамических эффектов. Так, например, рефлексная тахикардия на фоне применения нитратов уменьшается пульсурежающим эффектом  $\beta$ -блокаторов [12].

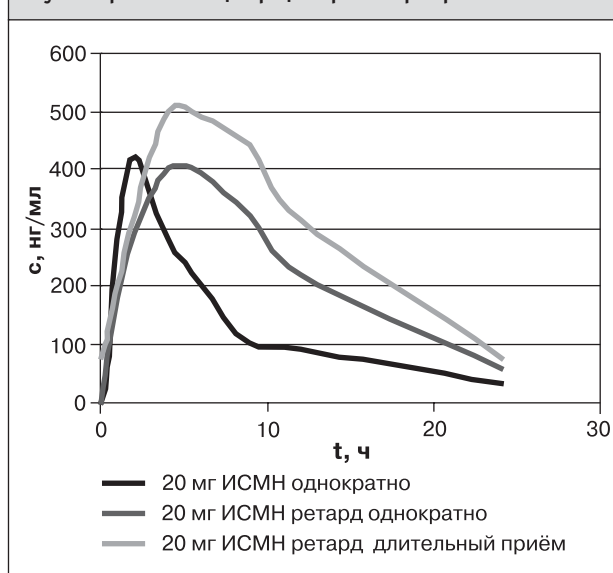
Пациенты со стенокардией напряжения I–II функционального класса (ФК) нуждаются, как правило, в ситуационной терапии нитратами. Возможно либо применение препаратов умеренной продолжительности действия (обычная форма ИС-5-МН, например, таблетки Моночинкве® 40 мг) заблаговременно перед ситуациями, которые могут спровоцировать приступ, либо купирование уже развившегося ангинозного приступа короткодействующими нитратами (спреи, подъязычные таблетки нитроглицерина).

Пациентам со стенокардией напряжения III–IV ФК для обеспечения надёжного эффекта в течение всего дня необходимы препараты пролонгированного действия (ретардная форма ИС-5-МН, например, капсулы Моночинкве® ретард 50 мг) [11].

### Механизм действия нитратов

Механизм действия органических нитратов связан с образованием в плазме крови оксида азота

Рисунок. Кривые «концентрация-время» при приёме ИСМН



(NO). Проникая в гладкомышечную клетку сосудистой стенки, NO активирует гуанилатциклазу с образованием циклического ГМФ, в результате количество внутриклеточного кальция уменьшается и гладкая мускулатура расслабляется [13]. NO также стимулирует высвобождение эндотелиального простациклина и угнетает синтез тромбоксана A<sub>2</sub>, что потенцирует вазодилатацию [14].

Применение нитратов в малых дозах оказывает венодилатирующий эффект, а с увеличением дозы нарастает артериодилатирующее действие. Нитраты расширяют крупные субэпикардальные артерии, перераспределяют кровоток, усиливая перфузию ишемизированных зон, устраняют спазм коронарных артерий как в нормальных, так и поражённых атеросклеротическим процессом коронарных артериях (без развития синдрома обкрадывания), снижают давление заклинивания в лёгочных капиллярах, лёгочное венозное давление и давление в правом предсердии, пред- и постнагрузку, в итоге потребность миокарда в кислороде уменьшается [15].

Эффективность органических нитратов для качественного и длительного контроля как болевых, так и безболевых эпизодов ишемии, связана с целым рядом их дополнительных свойств, таких как улучшение физиологической активности эндотелиоцитов и заместительное восполнение дефицита

#### Информация о препарате

#### МОНОЧИНКВЕ, МОНОЧИНКВЕ РЕТАРД Изосорбид-5-мононитрат (Berlin-Chemie /Menarini Group)

Таблетки 40 мг № 30

Капсулы ретард 50 мг № 30

#### ФАРМАКОЛОГИЧЕСКОЕ ДЕЙСТВИЕ

Антиангинальное, сосудорасширяющее. Действует за счёт образования оксида азота (NO) и циклического гуанозинмонофосфата (цГМФ), уменьшения концентрации кальция в клетках гладких мышц. Снижает преднагрузку (за счёт расширения периферических вен) и постнагрузку (за счёт уменьшения ОПСС).

#### ФАРМАКОКИНЕТИКА

После приёма внутрь быстро и полностью всасывается, биодоступность составляет 90–100 %, распределяется по всему организму. C<sub>max</sub> достигается в плазме через 1–1,5 часа, T<sub>1/2</sub> – около 5 часов (в 8 раз выше, чем у изосорбида динитрата). Экскретируется в виде метаболитов преимущественно почками, около 2 % – в неизменённом виде.

#### ФАРМАКОДИНАМИКА

Уменьшает потребность миокарда в кислороде, расширяет коронарные артерии и улучшает коронарный кровоток, способствует его пере-

распределению в ишемизированные области, уменьшает конечный диастолический объём левого желудочка и снижает систолическое напряжение его стенок. Повышает толерантность к физической нагрузке у больных ИБС, снижает давление в малом круге кровообращения. Моночинкве ретард с замедленным высвобождением активного вещества гарантирует, что после однократной суточной дозы концентрация в крови обеспечивает терапевтическое действие на протяжении 24 часов.

#### ПОКАЗАНИЯ

Профилактика и лечение стенокардии, восстановительное лечение после инфаркта миокарда, лечение хронической сердечной недостаточности (в составе комбинированной терапии).

**Разделы:** Противопоказания, Применение при беременности и кормлении грудью, Побочные действия, Взаимодействие, Способ применения и дозы, Меры предосторожности, Особые указания – см. в инструкции по применению препарата.

Таблица 1. Кинетика 5-ИСМН с замедленным высвобождением [20]

| Параметр                                                           | 60 мг ИС-5-МН<br>после<br>однократного<br>приёма | 60 мг ИС-5-МН<br>после<br>длительного<br>приёма | 120 мг ИС-5-МН<br>после<br>длительного<br>приёма |
|--------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-------------------------------------------------|--------------------------------------------------|
| Максимальная<br>концентрация в<br>плазме крови, нг/мл              | 424–541                                          | 557–572                                         | 1151–1180                                        |
| Время достижения<br>максимальной<br>концентрации, ч                | 3,1–4,5                                          | 2,9–4,2                                         | 3,1–3,2                                          |
| Площадь под кривой<br>«концентрация-<br>время» (AUC),<br>нг × ч/мл | 5990–7452                                        | 6625–7555                                       | 14241–16800                                      |
| Период<br>полувыведения, ч                                         | 6,3–6,6                                          | 6,2–6,3                                         | 6,2–6,4                                          |
| Клиренс, мл/мин                                                    | 151–187                                          | 132–151                                         | 119–140                                          |

та оксида азота [16], некоторое торможение процессов атерогенеза [17], цитопротекция [18], антитромботическая активность [19].

Современные схемы лечения с применением ИС-5-МН позволяют уменьшить вероятность появления побочных эффектов, что обеспечивает хорошую переносимость назначенной антиангинальной терапии и повышает приверженность пациентов к назначенному лечению.

**Особенности фармакокинетики и фармакодинамики мононитратов**

ИС-5-МН хорошо абсорбируется при приёме внутрь. Биодоступность составляет около 100 % (ретардированных форм – до 84 %), поскольку препарат не подвергается метаболизму при «первом прохождении» через печень.

После приёма внутрь в обычной лекарственной форме ИС-5-МН определяется в крови уже через 3,5 мин, а максимальная концентрация достигается через 30–60 мин. Минимальная терапевтическая концентрация в крови равняется 100 нг/мл.

Как видно из рисунка, концентрация ИСМН в крови определяется длительностью терапии: регулярный приём ретардной формы ИС-5-МН обеспечивает поддержание терапевтической концентрации в течение в среднем 17 часов. При назначении ретардной формы препарата в утренние часы пик концентрации приходится на время наибольшей физической активности.

ИС-5-МН метаболизируется в почках с образованием двух фармакологически неактивных глюкуронидов (период полувыведения этих соединений – 4,2–4,4 ч), выводится с мочой.

Кинетика лекарственной формы с замедленным высвобождением представлена в таблице 1.

При сопоставлении фармакокинетических показателей ИС-5-МН и изосорбида динитрата (ИСДН, см. табл. 2) обращает на себя внимание более низкая биодоступность последнего за счёт эффекта «первого прохождения через печень».

В организме ИСДН превращается в два активных метаболита – ИС-5-МН (наиболее активное соединение) и изосорбид-2-мононитрат (ИС-2-МН, период полувыведения около 2,5 ч, кинетика этого вещества изучена недостаточно) [22].

Таблица 2. Сравнение некоторых фармакокинетических показателей ИС-5-МН и ИСДН [11, 21].

| Показатель                | ИС-5-МН | ИСДН                                   |
|---------------------------|---------|----------------------------------------|
| Биодоступность, %         | 100     | 22                                     |
| Связь с белками плазмы, % | 4       | 30                                     |
| Активные метаболиты       | нет     | ИС-5-МН (75–85 %),<br>2-ИСМН (15–25 %) |
| Объём распределения, л/кг | 0,6–0,7 | 2–4                                    |

**Моночинкве®**

изосорбид-5-мононитрат, таблетки 40 мг № 30

**Моночинкве® ретард**

изосорбид-5-мононитрат, капсулы 50 мг № 30



**Избавит от боли  
сердечной**

**М** **БЕРЛИН-ХЕМИ**  
**МЕНАРИН**



Таким образом, ИС-5-МН является активным метаболитом ИСДН, не образует других активных метаболитов, поэтому влияние ИС-5-МН на кинетику других препаратов, которые получает больной, выражено в меньшей степени.

### Проблема толерантности

При применении нитратов высок риск развития толерантности к их действию (снижения антиангинальной эффективности на фоне длительного применения), что связывают, в частности, с уменьшением количества сульфгидрильных групп на поверхности эндотелия сосудов. Взаимодействие с сульфгидрильными группами необходимо для высвобождения из органических нитратов их действующего вещества – оксида азота.

Столкнувшись с признаками снижения клинической эффективности мононитратов (например, увеличением частоты ангинозных приступов), необходимо отличать толерантность от осложнения течения ИБС. Ошибочная отмена нитратов может спровоцировать ещё большее усугубление состояния больного (синдром «рикошета») [11].

Имеются убедительные доказательства, что развития толерантности можно избежать, если обеспечить так называемый безнитратный промежуток – определённый интервал времени в течение суток, когда концентрация нитрата в плазме крови будет минимальной.

При ежедневном приёме ретардной формы ИС-5-МН обеспечивается необходимый интервал времени (6–8 часов), достаточный для ресинтеза сульфгидрильных SH-групп [10]. При этом сохраняется профилактическая активность в отношении сердечно-сосудистых событий (приступов стенокардии, инфарктов миокарда), в т. ч. и в утренние часы [23].

Следует помнить, что снижению вероятности развития толерантности способствует комбинирование нитратов с ингибиторами ангиотензин-превращающего фермента (иАПФ), тем более что иАПФ получает большинство пациентов со стенокардией. Ещё один способ избежать развития толерантности и/или улучшить действие пролонгированных мононитратов заключается в назначении препаратов, являющихся донаторами сульфгидрильных SH-групп, – аминокислоты метионина (используется в комплексном лечении болезней печени) или N-ацетилцистеина (муколитическое средство) [24].

Таким образом, изосорбид-5-мононитрат (Моночинкве®, Моночинкве® ретард) – это высокоэффективный антиангинальный препарат с оптимальным фармакокинетическим профилем.

ИС-5-МН является одним из основных компонентов комбинированной терапии стенокардии. Его применение позволяет не только уменьшить количество болевых и безболевых ишемических приступов, но и добиться значимого улучшения качества жизни пациентов.

#### Литература.

1. Оганов Р.Г., Лепахин В.К., Фитилев С.Б. и др. Особенности диагностики и терапии стабильной стенокардии в Российской Федерации (международное исследование ATP-Angina Treatment Pattern) // Кардиология. 2003; 5: 9–15.

2. Pepine C.J. Angina pectoris in a contemporary population: characteristics and therapeutic implications. TIDES Investigators // Cardiovasc Drugs Ther. 1998; Oct; 12: Suppl: 3: 211–6.

3. Eastaugh J.L., Calvert M.J., Freemantle N. Highlighting the need for better patient care in stable angina: results of the international Angina Treatment Patterns (ATP) Survey in 7074 patients // Fam Pract. 2005; Feb; 22: 1: 43–50.

4. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease // N Engl J Med. 2007; Apr; 12: 356: 15: 1503–16.

5. Беленков Ю.Н., Чазова И.Е., Ратова Л.Т. и др. Результаты международного исследования качества жизни пациентов со стабильной стенокардией на фоне терапии нитратами (IQOLAN) // Кардиология. 2003; 9: 4–7.

6. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) // J Am Coll Cardiol. 2003; Jan; 1: 41: 1: 159–68.

7. Messerli FH, Mancini G, Conti CR, Pepine CJ. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the task force on the management of stable angina pectoris of the European society of cardiology // Eur Heart J. 2006; Dec; 27: 23: 2902–3.

8. Диагностика и лечение стабильной стенокардии. Российские рекомендации ВНОК. М.: 2004; 28.

9. Fox K., Garcia M.A., Ardissino D., et al. Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: the Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology // Eur Heart J. 2006; 27: 1341–1381.

10. Horowitz J.D. Amelioration of nitrate tolerance: matching strategies with mechanisms // J Am Coll Cardiol. 2003; Jun; 4: 41: 11: 2001–3.

11. Чазов Е.И., Беленков Ю.Н., Борисова Е.О., Гогин Е.Е. и др. Рациональная фармакотерапия сердечно-сосудистых заболеваний: руководство для практикующих врачей / Под общ. ред. Е.И. Чазова, Ю.Н. Беленкова. М.: Литтерра, 2004; 972.

12. O'Rourke ST. Antianginal actions of beta-adrenoceptor antagonists // Am J Pharm Educ. 2007; Oct; 15: 71: 5: 95.

13. Bredt D.S. Endogenous nitric oxide synthesis: biological functions and pathophysiology // Free Radic Res. 1999; Dec; 31: 6: 577–96.

14. Ignarro L.J., Cirino G., Casini A. et al. Nitric oxide as a signaling molecule in the vascular system: an overview // J Cardiovasc Pharmacol. 1999; Dec; 34: 6: 879–86.

15. Cohen R.A., Weisbrod R.M., Gericke M. et al. Mechanism of nitric oxide-induced vasodilatation: refilling of intracellular stores by sarcoplasmic reticulum Ca<sup>2+</sup> ATPase and inhibition of store-operated Ca<sup>2+</sup> influx // Circ Res. 1999; 84: 210–9.

16. Bode-Boger S.M., Kojda G. Organic nitrates in cardiovascular disease // Cell Mol Biol (Noisy-le-grand). 2005; Sep; 5: 51: 3: 307–20.

17. Dimmeler S., Hermann C., Zeiher A.M. Apoptosis of endothelial cells. Contribution to the pathophysiology of atherosclerosis // Eur Cytokine Netw. 1998; 9: 697–8.

18. Burlacu A., Jinga V., Gafencu A.V. et al. Severity of oxidative stress generates different mechanisms of endothelial cell death // Cell Tissue Res. 2001; 306: 409–16.

19. Freedman J.E., Sauter R., Battinelli E.M. et al. Deficient platelet-derived nitric oxide and enhanced hemostasis in mice lacking the NOSIII gene // Circ Res. 1999; 84: 1416–21.

20. Isosorbide Mononitrate // U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/fda/fdaDrugXsl.cfm?id=6732&type=display>

21. Isosorbide dinitrate // U.S. National Library of Medicine, 8600 Rockville Pike, Bethesda, MD 20894, <http://dailymed.nlm.nih.gov/dailymed/drugInfo.cfm?id=2834>

22. Murad F. Drugs used for the treatment of angina: organic nitrates, calcium-channel blockers, and  $\beta$ -adrenergic antagonists // Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. 8th ed. New York: Pergamon Press, 1990; 764–783.

23. Waller D.G. Optimal nitrate therapy with a once-daily sustained-release formulation of isosorbide mononitrate // J Cardiovasc Pharmacol. 1999; Aug; 34: Suppl 2: 21–7.

24. Muller S., Laber U., Mullenheim J. et al. Preserved endothelial function after long-term eccentric isosorbide mononitrate despite moderate nitrate tolerance // J Am Coll Cardiol. 2003; Jun; 4: 41: 11: 1994–2000.