

Kronik Böbrek Yetersizliğinde Güncelleme ve Hipertansiyon Tedavisinde Yeni Yaklaşımlar: Yüksek Dozda Renin-Anjiotensin-Aldosteron Sistemi Blokajı

Update on Chronic Renal Failure and New Approaches in Hypertension Treatment: High Dose Renin-Angiotensin-Aldosterone System Blockage

Zeki Aydın, Savaş Öztürk

Haseki Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nefroloji Kliniği, İstanbul

ÖZET

Hipertansiyon (HT) ve onun uç organ hasarı bulgularından biri olan kronik böbrek yetersizliği çok yaygın, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur. Hastaların azımsanmayacak bir kısmının kan basıncı yüksekliğinin farkında olmaması HT morbidite ve mortalitesini arttırmaktadır. Komplike olmamış HT'de hedef kan basıncı 140/90 mmHg'nin altında olmalıdır. Hatta bu değer hedef organ hasarı durumunda 125/75 mmHg'ye kadar düşebilmektedir. Yaşam tarzı değişikliği gibi nonfarmakolojik tedavi yaklaşımları yanında hedef değerlere ulaşılamadığı zaman antihipertansif ilaç tedavisi düzenlenmelidir. İlaç seçiminde 30-40 yıl önce geçerli olan basamak tedavisi yerine günümüzde ilaçların yan etkileri ve HT'ye eşlik eden hastalıklar göz önünde tutularak bireyselleştirilmiş tedaviler uygulanmaktadır. Son yıllarda özellikle proteinürinin eşlik ettiği kronik böbrek yetersizliği hastalarında renin-anjiotensin sistemini bloke eden ilaçların kombine kullanımı veya yüksek doz kullanımının böbrek hasarını ilerlemesini geciktirdiği, mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Özellikle günümüzde yüksek doz anjiotensin reseptör blokleri (ARB) ilaçların kullanımı söz konusu olmuştur.

ANAHTAR KELİMELER: *Kronik böbrek yetersizliği, Hipertansiyon, Anjiotensin reseptör blokleri, Anjiotensin-dönüştürücü enzim inhibitörü, Renoproteksiyon.*

SUMMARY

Hypertension (HT) and chronic renal failure, which is one of the end-organ damages of hypertension, is a very common social problem resulting in significant morbidity and mortality. The fact that a quite important portion of the patients are not aware of their high blood pressure increases the morbidity and mortality of HT. In uncomplicated HT, the target blood pressure should be below 140/90 mmHg. This value even drops down to 125/75 mmHg in case of target organ damage. When the target values cannot be achieved, anti-hypertensive drug therapy should be arranged in addition to non-pharmacological therapeutic approaches such as changes in life style. Individualized therapy protocols are preferred today in drug selection instead of step therapy, which was common 30-40 years ago, taking into

Devamı sayfa 2'de

Yazışma Adresi:

Dr. Zeki Aydın
Haseki Eğt. ve Araş. Hastanesi Nefroloji Kliniği 34096
Fatih/ İstanbul
Tel: (0212) 529 44 00/2579
Faks: (0212) 529 44 53
E-posta: zekiaydindr@yahoo.com

account the adverse effects of drugs, and the diseases accompanying HT. In recent years it is demonstrated that in especially patients with chronic renal failure accompanied by proteinuria, the combined or high dose use of drugs inhibiting the renin-angiotensin system delays development of the renal damage, and decreases mortality and morbidity. Today, high doses of angiotensin receptor blocker (ARB) drugs particularly used.

KEY WORDS: *Chronic renal failure, Hypertension, Angiotensin receptor blocker, Angiotensin-converting enzyme inhibitor, Renal protection.*

GİRİŞ

Hipertansiyon (HT) ve onun uç organ hasarı bulgularından biri olan kronik böbrek yetersizliği (KBY) çok yaygın, önemli morbidite ve mortalite nedeni olan toplumsal bir sorundur. Bu iki hastalığın birlikte bulunması nadir olmayıp birbirlerinin olumsuz etkilerini de potansiyelize edebilmektedirler. Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışmasına göre ülkemizde 18 yaş üstü erişkinlerde HT prevalansı %31,8 olarak saptanmıştır.¹ Bu çalışmada HT kırklı yaşlardan itibaren belirgin olarak artmaya başlamakta ve yetmişli yaşlarda %76'ya ulaşmaktadır. Ancak tüm hipertansif hastaların %8'inde, antihipertansif kullanan hastaların ise %20'sinde kan basıncı kontrol altındadır.¹

Türk Hipertansiyon Prevalans Çalışması, hipertansif bireylerin önemli bir kısmında böbrek fonksiyon kaybı ve mikroalbuminüri varlığını da göstermiştir.¹ Serum kreatinin değerinin erkeklerde ≥ 1.3 mg/dl, kadınlarda ≥ 1.2 mg/dl olması yüksek kabul edildiğinde tüm hipertansiflerin ortalama %2,7'sinde kreatinin değerleri yüksek bulunmuştur.¹ KBY hastaları, glomeruler filtrasyon hızına göre 5 gruba ayrılır. Glomeruler filtrasyon hızı (GFH) <15 ml/dak/1.73m² olanlar evre 5 veya son dönem böbrek yetersizliği (SDBY) olarak kabul edilmektedir.² ABD de GFH <60 ml/dak/1.73 m² (KBY evre 2-5) arasında olan 8 milyon hasta bulunmaktadır.² SDBY prevalansı nakilli hastalar da dahil edilirse 485 000, insidansı ise yaklaşık 106 000'dir. Bu nedenle SDBY için 32 milyar \$ yıllık harcama olmaktadır.³ Ülkemizde ise SDBY, %28,9 diabetes mellitusa, %23,3 HT'ye bağlı olarak gelişmektedir (Türk Nefroloji Derneği Registry Raporu 2007). Bu sonuçlar

gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerle benzerlik göstermektedir.

Kan basıncının artması ile beraber böbrek yetersizliği gelişme riski artmaktadır. Kan basıncı 180/110 mmHg'ye yükselen hastalarda SDBY gelişme riski, normotansif hastalara göre 11.2 kat artmaktadır. Kan basıncı 210/120 mmHg'nin üzerinde ise bu risk 22,1 kat artmaktadır.⁴

Kronik böbrek yetersizliğinde hipertansiyon tedavisi

Böbrek hastalarında diyaliz öncesi dönemde amaç, etiyolojinin belirlenmesi, progresyon hızının yavaşlatılması, üremik komplikasyonların önlenmesi, komorbid durumların düzeltilmesi ve böbrek replasman tedavisi için hazırlık şeklinde olmalıdır.

Kronik böbrek yetersizliğinde ideal antihipertansif ilaç; kan basıncını yeterince kontrol etmeli, proteinüriyi azaltmalı, böbrek hasarının ilerlemesini yavaşlatmalı, sıvı retansiyonuna yol açmamalı, lipid düzeylerini ve böbrek dışı patolojileri olumlu etkilemelidir. Glomeruler hemodinamikler bakımından ideal antihipertansif ilaç ise, kan basıncını düşüren, potent vazodilatör olmayan ve efferent

arteriolü genişleten özelliklere sahip olmalıdır. Tüm bu özelliklere sahip olan renin-anjiyotensin-aldosteron sistem (RAAS) blokerlerinin keşfi, HT ve KBY tedavisinde devrim niteliğindedir. Böbrek hasarının ilerlemesinin önlenmesinde en etkili antihipertansif ilaçların RAAS blokerleri olduğu, çok sayıda, randomize ve prospektif çalışma ile gösterilmiştir. Sıklıkla kullanılmakta olan antihipertansiflerin GFH, proteinüri ve lipid parametrelerine olan etkileri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü (ACEi), anjiotensin I'in anjiotensin II'ye dönüşümünü engeller. Anjiotensin II'nin ise AT1 ve AT2 olmak üzere iki ayrı reseptörü mevcuttur. Kullanılan anjiotensin reseptör blokerlerinin (ARB) AT1 reseptörlerini bloke etmesiyle vazodilatasyon artar, beraberinde patolojik büyüme, apoptozis, sodyum-su retansiyonu, nörohumoral aktivasyon, reaktif oksijen türleri oluşumu ve proinflatuar süreçler engellenir.⁵ ARB ve ACEi grubu ilaçların sistemik HT'ye etkisi ve renal hemodinamikler bakımından yararlı etkileri hemen hemen aynıdır. ACEi grubu ilaçlar önemli maliyet avantajı da sağlamaktadır. ARB grubu ilaçların ACEi grubuna

Tablo 1: Böbrek hasarının progresyonu bakımından antihipertansif ilaçların etkileri

Antihipertansifler	GFR	Proteinüri	Lipid düzeyi
ACE inhibitörleri	+	+	+
AT-1 reseptör blokerleri	+	+	?
Beta blokerler	0	0	-
Dihidropiridinler	0,+	0	0
Diltiazem-Verapamil	+	+	0
Alfa blokerler	0	0	+
Santral alfa agonistler	0	0	-,?
Direkt vazodilatörler	0	0	+
Diüretikler	0	0	-

+: olumlu etki, -: olumsuz etki, 0: nötr etki, ?: etki bilinmiyor

en büyük üstünlüğü, öksürüğün çok az olması ve yine ACEi lere göre bradikinin metabolizmasını etkilemediğinden anjiodeme çok nadir neden olmasıdır. Ancak bradikinin oluşumunun azalması, bu mekanizma üzerinden olabilecek potansiyel faydaları da ortadan kaldıracaktır.

Hipertansiyon ile birlikte olan sol ventrikül hipertrofisi veya sistolik disfonksiyon durumlarında ilk tercih ilaçlar ACEi ve ARB'lerdir. Proteinüri miktarı 1 g/dl'nin altında olan hastalarda hedef kan basıncı düzeyi 130/80 mmHg, 1 g/dl'nin üzerinde olanlarda ise 125/75 mmHg olmalıdır. Proteinüri varlığında antihipertansif tedavi, kanıtlar ışığında, ACEi ve/veya ARB + nondihidropiridin grubu kalsiyum kanal blokleri (diltiazem veya verapamil) + diüretik şeklinde düzenlenmelidir. ACEi ve ARB grubu ilaçların en önemli yan etkisi hiperpotasemi ve böbrek fonksiyonunda akut bozulmadır.⁶

Böbrek hastalığı-kardiyovasküler hastalık ilişkisi ve RAAS blokajı

Bilindiği üzere böbrek hasarının en erken göstergelerinden olan mikroalbuminüri düzeyinde dahi kardiyovasküler hastalık riski artmıştır. Ayrıca, serum kreatininini 1.4 mg/dl'nin üzerine çıktığında, kardiyovasküler ve genel mortalitede anlamlı bir artış olmaktadır.⁷ Yaklaşık 28 000, evre 2-4 KBY hastasının 5.5 yıl takip edildiği bir çalışmada ise %3,1 hastada böbrek replasman tedavisi (RRT) ihtiyacı doğmuş, %24,9'u ise RRT almadan ölümlü sonuçlanmıştır.⁸ Bu da KBY hastalarındaki kardiyovasküler mortalitenin ne denli yüksek olduğunu göstermektedir. Dolayısı ile KBY'nin ilerlemesinin yavaşlatılması yönelik çabalar, aynı zamanda kardiyovasküler hastalık ve bu nedenlerle olabilecek mortalitenin de azaltılmasına sebep olacaktır.

Ortalama kan basıncı değeri ve proteinüri miktarı ile yıllık GFH azalması arasında pozitif bir korelasyon vardır. MDRD çalışmasında (The Modification of Diet in Renal Disease Study) ortalama kan basıncı 125/75 mmHg iken proteinüri miktarı gün-

de 1 gramın altında olan hastalarda yıllık GFH azalması 3 ml/dak iken, 3 gramın üzerinde olan hastalarda 6 ml/dak saptanmıştır.⁹ Ortalama kan basıncı 140/90 mmHg olduğunda ise yıllık GRF azalması düşük proteinüri hastada 6 ml/dak iken, yüksek proteinüri grubunda 15 ml/dak olarak saptanmıştır.⁹ Yine başka bir çalışmada ortalama kan basıncı düzeyinin artmasıyla orantılı olarak yıllık GFH azaldığı saptanmıştır.¹⁰

Günde 300 mg irbesartan ve günde 10 mg amlodipin uygulanan diyabetik nefropatisi olan hastalara yapılan plasebo kontrollü çalışmada irbesartan verilen hasta grubunda, amlodipin alan gruba göre %23 risk (kreatininin 2 katına çıkması, SDBY gelişimi) azalması saptanmıştır.¹¹ İnsüline bağlı olmayan diyabetik ve mikroalbuminürik olan hastalarda diyabetik nefropati açısından yapılan bir çalışmada plasebo ile karşılaştırıldığında risk azalması irbesartan 150 mg alan hasta grubunda %39, 300 mg alan grupta ise %70 saptanmış ve fark istatistiksel yönden anlamlı bulunmuştur. Normoalbuminüri gelişimi ise %24'e, %30 saptanmıştır.¹² Yani ARB dozu artırıldığında etkinlik de buna paralel artmakta ve yan etki profilinde belirgin artma olmamaktadır.

Hipertansifler yanında normotansif olan hastalarda da mikroalbuminüri gelişiminin ARB kullanan hastalarda anlamlı olarak azaldığı saptanmıştır. Aynı zamanda mikroalbuminürik hastalarda normoalbuminüriye geçiş ARB grubunda artmıştır.¹³

İnsüline bağlı olmayan diyabetik, normotansif ve mikroalbuminürik hastalarda ARB ile yoğun kan basıncı kontrolü (ortalama TA: 118/75 mmHg) ile orta derecede kan basıncı kontrolü (ortalama TA: 124/80 mmHg) karşılaştırıldığı bir çalışmada, yoğun kan basıncı kontrolünün mikroalbuminüri gelişimini belirgin olarak azalttığı saptanmıştır.¹⁴

Mikroalbuminüri olan hipertansif, insüline bağlı olmayan diyabetik hastalara yapılan bir çalışmada renin-angiotensin sisteminin ARB ve ACEi ile iki yönlü blokajı mikroalbuminüriyi belirgin olarak azaltılmıştır.¹⁵

İdrar albümin/kreatinin oranının düşürülmesi yönünden kandesartan ve lisinopril grupları arasında anlamlı bir fark gözlenmezken, kombinasyon grubunda bu oran her iki monoterapiden daha fazla azalmıştır. İdrar albümin/kreatinin oranlarının azalması kandesartan grubunda %24, lisinopril grubunda %39, kombinasyon grubunda %50 bulunmuştur.¹⁵ Yine ayrı bir çalışmada RAAS'nin iki yönlü blokajı, KBY'de SDBY'ye gidişi veya kreatininin 2 katına çıkış zamanını belirgin ölçüde uzatmaktadır ve proteinüriyi daha etkili azaltmaktadır.¹⁶

ARB endikasyonları; kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü sonrası, diyabetik nefropati, proteinüri-mikroalbuminüri varlığı, sol ventrikül hipertrofisi, atrial fibrilasyon, metabolik sendrom ve ACEi kullanımına bağlı öksürük durumlarıdır.

Yüksek doz ARB kullanımı

Son yıllarda, standart dozlara oranla yüksek doz ARB kullanımına yönelik çok sayıda çalışma yapılmaktadır. Kalp yetersizliği (NYHA "New York Heart Association" evre 2-4) olan 5010 hastada yapılan plasebo kontrollü bir çalışmada günlük 2x160 mg valsartan kullanımı ile mortalite ve morbiditede anlamlı olarak azalma saptanmıştır.¹⁷ Yine benzer bir çalışmada günde 32 mg kandesartan kullanımı ile tüm nedenlere bağlı mortalitede belirgin bir azalma bulunmuştur.¹⁸

Diyabetik olmayan hipertansif KBY hastalarıyla yapılan randomize bir çalışmada standart 80 mg telmisartan ve yüksek doz 160 mg (2x80 mg) telmisartan alan hastalar 24 ay boyunca takip edilmiş. Her iki grup arasında kan basıncı düzeyi, lipid parametreleri ve hiperpotasemi açısından fark bulunmamış. 24 ay sonunda; standart doz telmisartan alan grupta başlangıçtaki GFH dakikada 68 ml'den 50 ml'ye düşmüştür. Yüksek doz telmisartan alan grupta ise başlangıçta 67 ml/dk olan GFH değeri 74 ml/dk'a çıkmıştır. Her iki grup proteinüri açısından karşılaştırıldığında başlangıçta ortalama günde 2,5 gr olan proteinüri miktarı 24 ay sonunda yüksek doz telmisar-

tan alan grupta anlamlı oranda düşük saptanmıştır.¹⁹

Çok yüksek doz ARB kullanımının güvenilirlik ve tolerabilitesinin test edildiği öncü bir çalışmada 160 mg kandesartan verilen KBY'li hastalarda kan basıncında ve proteinüride azalmaya rağmen, serum kreatinin ve potasyum seviyelerinde bazal değerlere göre bir artma saptanmamıştır.²⁰

İnsüline bağlı olmayan diyabetik ve hipertansif hastalarla yapılan çok merkezli, çift kör, randomize, paralel grup çalışmasında hastalar 160 mg valsartan alırken, bir grupta aynı dozda tedaviye devam edilmiş, diğer 2 gruptan birine 320 mg diğerine 640 mg valsartan verilmiştir. Otuz haftalık tedavi sonunda kan basıncında anlamlı bir düşme ve yan etki profilinde değişiklik olmadan, 640 mg valsartan alan grupta anlamlı olarak albuminürinin azaldığı ve normoalbuminüri hastası sayısının arttığı saptanmıştır.²¹ İnsüline bağlı olmayan diyabetik, hipertansif ve mikroalbuminüri hastalarda yapılan diğer bir çalışmada 900 mg irbesartan ile 600 ve 300 mg irbesartan alan gruplar karşılaştırılmıştır. Kan basıncı ve GFH'de gruplar arasında fark bulunmazken, çok yüksek doz (900 mg) irbesartan alan grupta, 300 mg alan gruba göre proteinüride %15 daha fazla azalma saptanmıştır.²²

Yeni yapılan yayınlanmamış randomize bir çalışmada standart 16 mg ile 64 mg ve 128 mg kandesartan alan gruplar proteinürideki azalma yönünden karşılaştırılmıştır (SMART Study). Çalışma öncesi proteinüri miktarı ortalama günde 2,66 gram iken, 30 haftalık tedavi sonrası, kandesartan 16 mg alan gruba göre 64 mg alan grupta proteinüride azalma %17; 128 mg alan grupta ise %33 daha fazla saptanmıştır. Yan etki yönünden bir fark bulunmamıştır.

Klinik çalışmalarda kan basıncı düşüşü için kullanılan tedavi dozlarından farklı olarak yüksek dozda ACEi, ARB veya ikisinin kombine kullanımının yan etki insidansında artma olmaksızın renoprotektif etkili olduğu gösterilmiştir. ARB'lerin kan basıncı kontrolünden bağımsız olarak ortaya

çıkan renoprotektif etkilerinin RAAS blokajı nedenli olduğu düşünülmektedir. Kronik böbrek yetersizliğinde özellikle de proteinürinin eşlik ettiği durumlarda ACEi ve/veya ARB kullanımı, böbrek hasarının ilerlemesini belirgin olarak azaltmaktadır. Bu etki özellikle ARB'lerin yüksek dozda kullanımı ile daha da artmaktadır. Ancak tüm bu verilere rağmen, ülkemiz şartlarında yüksek doz RAAS blokajının ihtiyatla karşılanması gereklidir. Hastaya yeterli bilgi ve uyarı verilmeden bu tür uygulamalara başvurulması hayati riskler doğurabilir. Ayrıca yüksek doz RAAS blokajı uygulamalarının klasik uluslararası kılavuzlara geçmesinin beklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

- Altun B, Arıcı M, Nergizoglu G et al. Prevalence, awareness, treatment and control of hypertension in Turkey (the Patent T study) in 2003. *J Hypertens* 2005; 23: 1817-23.
- National Kidney Foundation, K/DOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002; 2 Suppl: 1-266.
- United States Renal Data System Annual Data Report 2007
- Klag MJ, Whelton PK, Randall BL et al. Blood pressure and end-stage renal disease in men. *N Engl J Med* 1996; 1: 13-8.
- Yu Y, Fukuda N, Yao EH et al. Effects of an ARB on endothelial progenitor cell function and cardiovascular oxidation in hypertension. *Am J Hypertens* 2008; 1: 72-7.
- Guidelines for the Management of Arterial Hypertension (ESH-ESC), 2007.
- Mann JF, Gerstein HC, Pogue J et al. Renal insufficiency as a predictor of cardiovascular outcomes and the impact of ramipril: the HOPE randomized trial. *Ann Intern Med* 2001; 8: 629-36.
- Keith DS, Nichols GA, Gullion CM et al. Longitudinal follow-up and outcomes among a population with chronic kidney disease in a large managed care organization. *Arch Intern Med* 2004; 6: 659-63.
- Peterson JC, Adler S, Burkart JM et al. Blood pressure control, proteinuria, and the progression of renal disease. The Modification of Diet in Renal Disease Study. *Ann Intern Med* 1995; 10: 754-62.
- Bakris GL, Williams M, Dworkin L et al. Preserving renal function in adults with hypertension and diabetes: a consensus approach. National Kidney Foundation Hypertension and Diabetes Executive Committees Working Group. *Am J Kidney Dis* 2000; 36: 646-61.
- Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Collaborative Study Group. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
- Parving HH, Lehnert H, Bröchner-Mortensen J et al. Irbesartan in Patients with Type 2 Diabetes and Microalbuminuria Study Group. The effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 870-8.
- Viberti G, Wheeldon NM. Microalbuminuria Reduction With Valsartan (MARVAL) Study Investigators. Microalbuminuria reduction with valsartan in patients with type 2 diabetes mellitus: a blood pressure-independent effect. *Circulation* 2002; 10: 672-8.
- Estacio RO, Coll JR, Tran ZV, Schrier RW. Effect of intensive blood pressure control with valsartan on urinary albumin excretion in normotensive patients with type 2 diabetes. *Am J Hypertens* 2006; 19: 1241-8.
- Mogensen CE, Neldam S, Tikkanen I et al. Randomised controlled trial of dual blockade of renin-angiotensin system in patients with hypertension, microalbuminuria, and non-insulin dependent diabetes: the candesartan and lisinopril microalbuminuria (CALM) study. *BMJ* 2000; 321: 1440-4.
- Nakao N, Yoshimura A, Morita H et al. Combination treatment of angiotensin-II receptor blocker and angiotensin-converting-enzyme inhibitor in non-diabetic renal disease (COOPERATE): a randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 117-24.
- Cohn JN, Tognoni G. Valsartan Heart Failure Trial Investigators. A randomized trial of the angiotensin-receptor blocker valsartan in chronic heart failure. *N Engl J Med* 2001; 345: 1667-75.
- Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB et al. CHARM Investigators and Committees. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
- Aranda P, Segura J, Ruilope LM et al. Long-term renoprotective effects of standard versus high doses of telmisartan in hypertensive nondiabetic nephropathies. *Am J Kidney Dis* 2005; 46: 1074-9.
- Weinberg AJ, Zappe DH, Ashton M, Weinberg MS. Safety and tolerability of high-dose angiotensin receptor blocker therapy in patients with chronic kidney disease: a pilot study. *Am J Nephrol* 2004; 24: 340-5.
- Hollenberg NK, Parving HH, Viberti G et al. Albuminuria response to very high-dose valsartan in type 2 diabetes mellitus. *J Hypertens* 2007; 25: 1921-6.
- Rossing K, Schjoed KJ, Jensen BR et al. Enhanced renoprotective effects of ultra-high doses of irbesartan in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Kidney Int* 2005; 68: 1190-8.