

Číslo LDL žije!

The LDL number is alive!

Richard Češka

Centrum preventivní kardiologie, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

✉ MUDr. Richard Češka, CSc., FACP, FEFIM | richard.ceska@vfn.cz | www.vfn.cz

Doručeno do redakce | Doručené do redakcie | Received 30. 1. 2021

Přijato po recenzi | Prijaté po recenzii | Accepted 1. 3. 2021

Abstrakt

Onemocnění srdce a cév, především aterosklerózou podmíněná představují v současnosti nejvýznamnější příčinu úmrtnosti v celém světě. Za rozvoj aterosklerózy jsou odpovědny různé rizikové faktory, přičemž z hlediska prevence a léčby jsou relevantní pouze ovlivnitelné – kouření, arteriální hypertenze, diabetes mellitus 2. typu, obezita centrálního typu, metabolický syndrom a hyperlipoproteinémie a dyslipidemie. Velmi rizikové jsou především vysoké hladiny LDL-cholesterolu, a proto je třeba se zaměřit na včasné vyhledávání a léčbu nemocných s touto anomálií. Současné farmakologické armamentáriu k tomu poskytuje dostatečné prostředky, a ty se stále rozšiřují, jak dokládá studie ORION s inclisiranem/inklisiranem.

Klíčová slova: diabetes mellitus 2. typu – inclisiran – LDL-cholesterol – studie ORION

Abstract

Cardiovascular diseases, in particular those resulting from atherosclerosis, are currently the leading cause of mortality worldwide. Various risk factors are responsible for the development of atherosclerosis, and with regard to prevention and treatment only those that can be influenced are relevant: smoking, arterial hypertension, type 2 diabetes mellitus, central obesity, metabolic syndrome and hyperlipoproteinemia and dyslipidemia. High levels of LDL-cholesterol present a particularly high risk, and therefore it is necessary to focus on early detection and treatment of patients with this anomaly. The current pharmacological armamentarium provides sufficient means for that, and these are still expanding, as evidenced by the study ORION with inclisiran.

Keywords: type 2 diabetes mellitus – inclisiran – LDL-cholesterol – ORION study

Úvod

Parafráze názvu úspěšného amerického filmu má za cíl přitáhnout pozornost k problematice, která mnohým z nás připadá jako jasná a dávno vyřešená. Je však třeba připomenout, že přece jenom není úplně všem tak úplně a přesně jasná, a proto musím hned na začátku několik věcí upřesnit. Nejvýznamnější z nich jsou následující:

- „Číslo 5 žije“ – toto pojmenování sci-fi filmu o tom, jaký problém přináší cokoli, co se vymyká kontrole, považuji inspirativní východisko pro posouzení úspěšnosti dosažení zvládnutí aterosklerózy a snižování všeobecně vysokých hodnot LDL-cholesterolu (LDL-C). Současné zkušenosti dokládají, že opravdu „LDL číslo žije“. Číslo 5 je pro LDL-C hodnota až astronomicky patologická a jako „LDL-C číslo“ tedy budeme uvádět hodnoty 3 (pro obecnou populaci) nebo 1,4 (pro nemocné v sekundární prevenci aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění)

- U všech patologických hodnot sem zastáncem principu „čím níže, tím lépe“ (zejména pro LDL-C) a „čísla“ (rozumějme cílové hodnoty) považují jen za orientační body v naší snaze o snižování hladin lipidů a lipoproteinů v plazmě.
- Jsem také zastáncem komplexního přístupu k nemocnému. To samozřejmě znamená, že snižujeme globální riziko, a nikoliv jen určitou hodnotu vybraného parametru. Neléčíme číslo, léčíme pacienta.

Přesto, nebo právě proto je ale důležité sledovat aktuální hodnotu LDL-C u každého z našich nemocných. Následující řádky pak by měly přinést podklady a důkazy pro diskuse o významu LDL-C v prevenci i léčbě aterosklerózou podmíněných kardiovaskulárních onemocnění (ASKVO).

Onemocnění srdce a cév, především ASKVO představují nejvýznamnější příčinu úmrtnosti v celém světě. Za rozvoj aterosklerózy jsou pak zodpovědné tzv. rizikové faktory (RF). Rizikových faktorů byly popsány stovky, většina odborníků se

V mnoha studiích se však snížení celkové mortality (alespoň statisticky významně) nepodařilo dosáhnout. Je to především proto, že fatálních příhod je v poměrně krátkodobých studiích poměrně málo. To, že má statinová léčba dlouhodobě pozitivní účinky, prokazuje studie WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study). Tato studie byla od počátku interpretována jako jednoznačně pozitivní při statisticky i klinicky významném ovlivnění prakticky všech sledovaných parametrů. U celkové mortality byl průběh poněkud komplikovanější. Zatímco po prvních 5 letech (při ukončení studie) nedosáhlo snížení celkové mortality statistické významnosti, po 20 letech se stále projevoval vliv léčby a celková mortality byla v pravastatinové větvi snížena statisticky významně o 13 %. Jednoznačně pozitivní výsledky statinové léčby ukazuje i metaanalýza statinových studií. Ta prokazuje, že snížení LDL-C o každý 1 mmol/l vede ke snížení počtu KVO o více než 20 %.

To, že jsou pozitivní výsledky statinových studií podmíněny především ovlivněním hladin LDL-C, potvrdila pozitivními výsledky studie IMPROVE IT s ezetimibem. Toto snížení počtu KVO na základě „nestatinového“ snížení LDL-C představuje významnou podporu zásadní role LDL-C. Potvrzují to i výsledky studie POSCH (Program on the Surgical Control of the Hyperlipidemias) zaměřené na léčbu hyperlipoproteinemie ileálním bypasseem s výsledkem redukce celkové mortality, stejně jako nemůžeme přehlédnout regresi aterosklerózy po léčbě LDL-aferezou.

Naším zásadním terapeutickým opatřením v prevenci KVO musí být snaha o maximální snížení LDL-C. A protože současná léčba (především statiny, vysokodávkované statiny a statiny v kombinaci s ezetimibem), jakkoliv je velmi účinná, nevede u vysokého procenta nemocných s HLP k dosažení cílových hodnot, nelze se divit snaze o vývoj nových ještě účinnějších hypolipidemik.

Současné výsledky studií s léky, které ovlivňují enzym PCSK9 (na trhu jsou dostupné alirokumab Praluent[®], Sanofi, a evolokumab, Repatha[®], Amgen) jsou rovněž velmi slibné. Jistě je důležitý fakt, že podání těchto léků vede ke snížení LDL-C o 50–70 %. Především je však třeba uvést, že tato moderní, injekčně podá-

vaná léčba, má významný potenciál ke snížení KV-rizika (prokázáno ve studiích ODDYSEY OUTCOMES a FOURIER a jejich subanalýzách).

LDL-C ve světle aterogenní dyslipidemie

Významným rizikem pro rozvoj KVO spojeným s lipidy a lipoproteiny je tzv. aterogenní dyslipidemie (DLP), charakterizovaná nízkými hladinami HDL-C, zvýšenými hladinami triglyceridů (TG) a změněnou kvalitou částic LDL. Koncentrace LDL-C jsou u aterogenní DLP (která se typicky vyskytuje u nemocných s diabetes mellitus 2. typu, u metabolického syndromu a u pacientů s onemocněním ledvin) obvykle normální, nebo jen minimálně zvýšené. Tedy objevuje se snad přece jenom situace, ve které nehraje LDL-C významnou roli v aterogenezi? Rozhodně nikoli!

V tomto případě totiž nejde o kvantitu, ale o kvalitu LDL-částic! Aterogenní potenciál mají tzv. „malé denzní“ LDL-částice, které obsahují velké rovněž velké množství apolipoproteinu B100.

LDL-C ve světle „Bad Press“

Ve článku o LDL-C se nemohu nevyhnout zmínce o negativním obrazu LDL-C, a především hypolipidemické léčby. Mnozí se ptají: Je LDL-C nebezpečný? Nebo je nebezpečné jeho snižování?

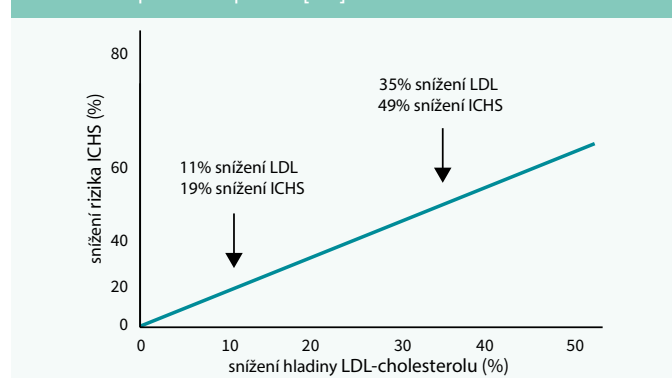
Léčba HLP a DLP je v současné době považována za racionální a obecně akceptovaný přístup v preventivní kardiologii obecně, zejména pak v prevenci ASKVO. Důvodem k tomuto tvrzení jsou výsledky epidemiologických studií, experimentálních prací, a především pak výsledky intervenčních studií.

Co však na to „Bad Press“?

V posledních letech a měsících se v běžných (zejména nemedicínských) médiích opakovaně objevují články, které zpochybňují význam LDL-C jako rizikového faktoru, a dokonce články, které poukazují na zbytečnost jeho snižování, a naopak dokonce zdůrazňující potenciální rizika léčby.

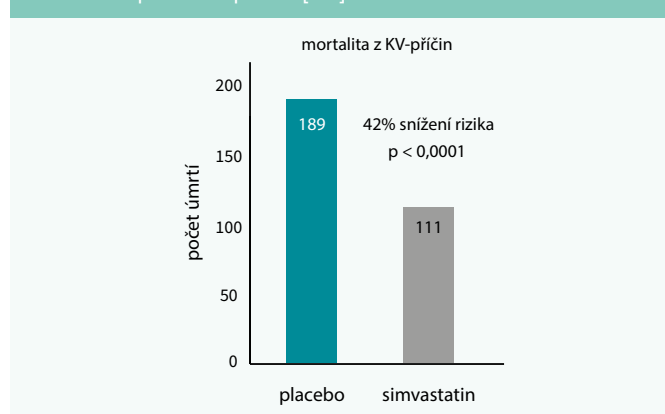
Nelze samozřejmě vyžadovat, aby každý byl odborníkem na všechno. Proto by bylo víc než žádoucí si zejména názor,

Graf 4 | Studie LRC-CPPT – snížení hladin LDL-C vede ke snížení výskytu KV-příhod.
Upraveno podle [29]



ICHS – ischemická choroba srdce

Graf 5 | Studie 4S – snížení celkové i kardiovaskulární mortality léčbou simvastatinem.
Upraveno podle [30]



KV – kardiovaskulární

který zcela odporuje obecně akceptovanému pohledu (podloženému medicínou založenou na důkazech) ověřit z několika dalších pramenů.

Výsledkem snahy o nový pohled (nebo senzací?) je potom často článek, který uvádí že „snižování cholesterolu je nebezpečné, cholesterol Vás nezabíjí, léky na jeho snižování ano“.

V důsledku takových mediálních informací přicházejí k ošetřujícímu lékaři jeho pacienti a požadují ukončení hypolipidemické léčby. Či ještě hůře, někdy si léky vysadí po přečtení podobného článku sami.

Negativní obraz problematiky cholesterolu a léčby hypercholesterolemie byl podle dánské studie, uveřejněné v European Heart Journal spojen s poklesem užívání statinů o 9 %. To číslo by nebylo tak hrozné, kdyby u těchto pacientů nebyl zaznamenán o 26 % zvýšený výskyt infarktů myokardu, a dokonce o 18 % vyšší úmrtnost!

LDL-C ve světle současnosti a blízké budoucnosti

Jestliže akceptujeme fakt (podpořený mnoha řádky napsanými výše), že LDL-C je významným, respektive nejvýznamnějším RF pro ASKVO je třeba se zaměřit na včasné vyhledávání nemocných se zvýšenými koncentracemi tohoto parametru a tyto léčit.

Léčba zvýšených koncentrací LDL-C je jednak nefarmakologická, jednak farmakologická. Jejím základem jsou statiny, které by měly být používány v maximálních tolerovaných dávkách (minimálně k dosažení cílových hodnot). Velmi racionální je vyšší využití kombinační léčby „statin + jiné hypolipidemikum“. Nejdostupnějším partnerem statinu pro kombinační léčbu je ezetimib. Stále častěji se pak využívají inhibitory PCSK9. A ani tato léčba není zdaleka posledním slovem ve vývoji hypolipidemik. Ve vývoji a klinickém ověřování je celá řada nových léků, které se do klinické praxe dostanou během několika málo let.

Kyselina bempedová je inhibitor ATP-citrát lyázy – enzymu zodpovědného za katalýzu jednoho z kroků biosyntézy cholesterolu. Zasahuje do syntézy cholesterolu o několik kroků dříve než statiny. Bempedová kyselina se podává 1krát denně v uniformní dávce 180 mg. Testování probíhá v různých uspořádáních v posledních 5 letech a ukazuje slibné výsledky

i v rizikových populacích s intolerancí statinů. U nemocných s anamnézou intolerance léčených ezetimibem vedlo přidání bempedonátu k dalšímu snížení hodnot LDL-C o téměř 30 %. Zatím publikované výsledky musíme brát jako důkaz pro možné využití bempedové kyseliny nejen u pacientů s intolerancí statinů, ale i u těch, kteří monoterapií statinem nedosáhnou cílových hodnot LDL-C. Bempedová kyselina je navíc testována i ve formě fixní kombinace s ezetimibem, která představuje efektivní nestatinovou možnost snižování LDL-C u těch, kteří statiny netolerují.

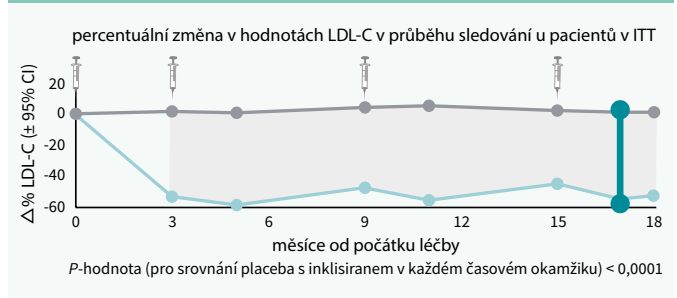
Další možností ovlivnění hladin aterogenních lipoproteinů jsou postupy „antisense“ využívají inhibice translace proteinů důležitých pro produkci aterogenních lipoproteinových částic. Principem je příprava oligonukleotidů komplementárních k úsekům přirozeně se vyskytující mRNA, např. pro apolipoprotein B nebo apolipoprotein(a). V zásadě lze tímto způsobem cílit na jakoukoli bílkovinu vystupující v metabolismu plazmatických lipidů. Takto připravené oligonukleotidy se pak na principu párování RNA bází „nalepí“ na přirozenou mRNA, a zabrání translaci proteinu. Oligonukleotidy se podávají parenterálně, většinou subkutánně v nejméně několikátýdeních (někdy dokonce několikaměsíčních) intervalech.

Obdobný princip jako je antisense terapie se uplatní i v případě použití tzv. small interfering RNA (siRNA). Jedná se o sekvence dvoušroubovice RNA schopné inhibovat nitrobuňčnou expresi genů specificky podle použité sekvence nukleotidů. Tento princip využívá terapie inkilisiranem/inklisiranem – specifickým fragmentem RNA namířeným proti mRNA proteinu PCSK9. Inkilisiran byl a je ověřován v rozsáhlém a ambiciózním programu ORION. Nejvýznamnějšími studiemi jsou v tomto směru studie ORION 9, 10 a 11. Jejich výsledky prokazují účinnost a bezpečnost inklisiranu u různých skupin pacientů. Především se jedná o nemocné s familiární hypercholesterolemií, pacienty s hyperlipidemií v sekundární prevenci (prokázaným KVO) a rovněž osoby ve vysokém KV-riziku. Tyto studie prokázaly, že 2(!) injekce inklisiranu za rok vedou k setrvalému snížení LDL-C o více než 50 %.

Léčba byla bezpečná a nežádoucí účinky byly srovnatelné jak ve skupině léčené inklisiranem, tak i v placebové skupině. Výsledek studie ORION 10 dokresluje přehledně [graf 6](#).

V každém případě lze konstatovat, že nejen že v současnosti máme k dispozici účinnou léčbu LDL-C, ale že naše armamentárium se brzy dále rozšíří a budeme mít příležitost léčit více nemocných.

Graf 6 | ORION-10: Účinnost léčby inklisiranem – konzistentní a po 18 měsících přetrvávající efekt. Upraveno podle [28]



ITT – intention to treat/analýza podle původního léčebného záměru

Literatura

- Landmesser U, Chapman MJ, Michel Farnier M et al. European Society of Cardiology/European Atherosclerosis Society Task Force consensus statement on proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 inhibitors: practical guidance for use in patients at very high cardiovascular risk. Eur Heart J 2017; 38(29): 2245–2255. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw480>>.
- Mach F, Baigent C, Catapano AL et al. [Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS) Authors/Task Force Members]. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid mo-

- dification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J* 2020; 41(1): 111–188. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz455>>.
3. Borén J, Chapman MJ, Krauss RM et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease: pathophysiological, genetic, and therapeutic insights: a consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2020; 41(24): 2313–2330. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz962>>.
 4. Ference BA, Ginsberg HN, Iqbal G et al. Low-density lipoproteins cause atherosclerotic cardiovascular disease. 1. Evidence from genetic, epidemiologic, and clinical studies. A consensus statement from the European Atherosclerosis Society Consensus Panel. *Eur Heart J* 2017; 38(32): 2459–2472. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehx144>>.
 5. Catapano AL, Graham I, De Backer G, et al. ESC/EAS Guidelines for the Management of Dyslipidaemias: The Task Force for the Management of Dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999–3058. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehw272>>.
 6. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Humphries SE et al. Familial hypercholesterolaemia is underdiagnosed and undertreated in the general population: guidance for clinicians to prevent coronary heart disease: consensus statement of the European Atherosclerosis Society. *Eur Heart J* 2013; 34(45): 3478–3490a. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1093/eurheartj/ehz273>>.
 7. Khera AV, Won HH, Peloso GM et al. Diagnostic yield of sequencing familial hypercholesterolemia genes in patients with severe hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 2016; 67(22): 2578–2589. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2016.03.520>>.
 8. Vallejo-Vaz AJ, Kondapally Seshasai SR, Cole D et al. Familial hypercholesterolaemia: a global call to arms. *Atherosclerosis* 2015; 243(1): 257–259. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.09.021>>.
 9. Watts GF, Gidding S, A.S. Wierzbicki AS et al. Integrated guidance on the care of familial hypercholesterolemia from the International FH Foundation. *J Clin Lipidol* 2014; 8(2): 148–172. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2014.01.002>>.
 10. Češka R et al. Familiární hypercholesterolemie. Triton: Praha 2015. ISBN 978–80–7387–843–6.
 11. American Heart Association (2014). Why Cholesterol Matters. Dostupné z WWW: <http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/Cholesterol/WhyCholesterolMatters/Why-Cholesterol-Matters_UCM_001212_Article.jsp>. [07–2015].
 12. Halcox JP, Tubach F, Lopez-Garcia E et al. Low Rates of Both Lipid-Lowering Therapy Use and Achievement of Low-Density Lipoprotein Cholesterol Targets in Individuals at High-Risk for Cardiovascular Disease across Europe. *PLoS One* 2015; 10(2): e0115270. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0115270>>.
 13. Ginsberg HN, Elam MB, Lovato LC et al. Effects of combination lipid therapy in type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2010; 362(17): 1563–1574. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1001282>>.
 14. Watts GF, Ooi EM. Balancing the cardiometabolic benefits and risks of statins. *Lancet* 2012; 380(9841): 541–543. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61301-4](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61301-4)>.
 15. McGowan MP. Emerging low-density lipoprotein (LDL) therapies: Management of severely elevated LDL cholesterol—the role of LDL-apheresis. *J Clin Lipidol* 2013; 7(3 Suppl): S21–S26. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacl.2013.03.002>>.
 16. Kastelein JJ, Wedel MK, Baker BF et al. Potent reduction of apolipoprotein B and low-density lipoprotein cholesterol by short-term administration of an antisense inhibitor of apolipoprotein B. *Circulation* 2006; 114(16): 1729–1735. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.105.606442>>.
 17. Horton JD, Cohen JC, Hobbs HH. PCSK9: a convertase that coordinates LDL catabolism. *J Lipid Res* 2009; 50 (suppl): S172–S177. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1194/jlr.R800091-JLR200>>.
 18. Jimenez JG, Rosen JB, Pirags V et al. The efficacy and safety of ezetimibe/simvastatin combination compared with intensified lipid-lowering treatment strategies in diabetic subjects with and without metabolic syndrome. *Diabetes Obes Metab* 2013; 15(6): 513–522. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1111/dom.12059>>.
 19. Baigent C, Blackwell L, Emberson J et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376(9753): 1670–1681. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(10\)61350-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(10)61350-5)>.
 20. Mihaylova B, Emberson J, Blackwell L et al. The effects of lowering LDL cholesterol with statin therapy in people at low risk of vascular disease: meta-analysis of individual data from 27 randomised trials. *Lancet* 2012; 380(9841): 581–590. Dostupné z DOI: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)60367-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)60367-5)>.
 21. Taylor F, Huffman MD, Macedo AF et al. Statins for the primary prevention of cardiovascular disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013;(1): CD004816. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD004816.pub5>>.
 22. Christopher P, Cannon CP, Blazing MA et al. [IMPROVE-IT Investigators]. Ezetimibe Added to Statin Therapy after Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 2015; 372(25): 2387–2397. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1410489>>.
 23. Anne B. Rossebø AB, Pedersen TR, Boman K et al. [SEAS Investigators]. Intensive Lipid Lowering with Simvastatin and Ezetimibe in Aortic Stenosis. *N Engl J Med* 2008; 359(13): 1343–1356. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa0804602>>.
 24. Waters DD, Ho JE, Boekholdt SM et al. Cardiovascular event reduction versus new-onset diabetes during atorvastatin therapy: effect of baseline risk factors for diabetes. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61(2): 148–152. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2012.09.042>>.
 25. Bilén O, Ballantyne CM. Bempedoic Acid (ETC-1002): an Investigational Inhibitor of ATP Citrate Lyase. *Curr Atheroscler Rep* 2016; 18(10): 61. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1007/s11883-016-0611-4>>.
 26. Laufs U, Banach M, Mancini GB. Efficacy and Safety of Bempedoic Acid in Patients with Hypercholesterolemia and Statin Intolerance. *J Am Heart Assoc* 2019; 8(7): e011662. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1161/JAHA.118.011662>>.
 27. Khan SU, Michos ED. Bempedoic acid and ezetimibe – better together. *Eur J Prev Cardiol* 2020; 27(6): 590–592. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1177/2047487319864672>>.
 28. Ray KK, Wright RS, Kallend D et al. [ORION-10 and ORION-11 Investigators]. Two Phase 3 Trials of Inclisiran in Patients With Elevated LDL Cholesterol. *N Engl J Med* 2020; 382(16): 1507–1519. Dostupné z DOI: <<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1912387>>.
 29. The Lipid Research Clinics Coronary Primary Prevention Trial results. I. Reduction in incidence of coronary heart disease. *JAMA* 1984; 251(3): 351–364. Dostupné z DOI: <<http://doi.10.1001/jama.1984.03340270029025>>.
 30. [Scandinavian Simvastatin Survival Study Group]. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344(8934): 1383–1389. Dostupné z DOI: <[https://doi.10.1016/S0140-6736\(94\)90566-5](https://doi.10.1016/S0140-6736(94)90566-5)>.