

О.А. НИКИТИНСКАЯ,

К.М.Н.

НИИР РАМН, Москва

Фармакологическая коррекция дефицита кальция и витамина D у пациентов, предрасположенных к остеопорозу

Остеопороз (ОП) – системное заболевание скелета, характеризующееся уменьшением плотности кости, нарушением ее структурных и качественных характеристик, и, как следствие, увеличением риска развития переломов. Частота ОП повышается с возрастом, поэтому наблюдаемое в последние десятилетия увеличение продолжительности жизни в различных странах и связанный с ним быстрый рост числа пожилых людей, особенно женщин, ведет к нарастанию распространенности этого заболевания.

Около 75 млн человек во всем мире страдают остеопорозом (1). Это заболевание является причиной большинства переломов бедра и позвонков, которые в 90% случаев возникают спонтанно или при минимальной травме. Именно из-за тяжести осложнений (переломов), по мнению экспертов ВОЗ, ОП занимает по своей медицинской и социальной значимости IV место после сердечно-сосудистых, онкологических заболеваний и сахарного диабета.

Согласно классификации, ОП делится на **первичный** и **вторичный**. Подавляющее большинство (85%) случаев заболевания относится к первичному ОП, который подразделяется на **постменопаузальный**, **сенильный**, **ювенильный** и **идиопатический**. Вторичный ОП, на долю которого приходится около 15%, обусловлен основным заболеванием, например, ревматоидным артритом, хронической почечной недостаточностью, маль-

абсорбцией, или возникший в результате проводимого лечения (ятрогенный).

Постменопаузальный ОП связан с ускоренной потерей костной массы у женщин после наступления менопаузы. Причина – дефицит эстрогенов, на фоне которого происходит существенное увеличение костного ремоделирования, сопровождающегося повышенной костной резорбцией. Она в свою очередь не компенсируется адекватным костеобразованием, вследствие чего возникает нестабильность костной трабекулярной архитектоники, что снижает плотность кости и повышает риск переломов преимущественно трабекулярных костей.

При **сенильном** ОП происходят пропорциональные потери, как в трабекулярной, так и в кортикальной кости. Причинами его развития у лиц обоего пола являются сниженное потребление кальция, нарушение его всасывания в кишечнике и дефицит витамина D, что приводит к вторичному гиперпаратиреозу и как следствие, к увеличению костного ремоделирования – это с одной стороны. С другой стороны, при старении снижается активность многих локальных факторов, уменьшается продолжительность жизни остеоцитов, происходит замедление процессов кости и снижение плотности костной ткани. Также считают, что на развитие сенильного ОП оказывает влияние снижение физической активности у пожилых пациентов.

Ювенильный ОП считается редким заболеванием, возникает в

детском возрасте до полового созревания и встречается с одинаковой частотой, как у мальчиков, так и у девочек. Его устанавливают при исключении всех видов вторичного ОП, различных форм рахита и врожденных заболеваний скелета.

Идиопатический ОП также встречается достаточно редко, он развивается у женщин в пременопаузальном периоде, у мужчин в возрасте 25-60 лет, и устанавливается в тех случаях, когда этиология ОП неясна.

Вторичный ОП диагностируется на фоне различных заболеваний, которые можно разделить на группы:

- **заболевания эндокринной системы** (эндогенный гиперкортицизм, тиреотоксикоз, гипогонадизм, гиперпаратиреоз, сахарный диабет 1 типа, полигландулярная эндокринная недостаточность);
- **ревматические заболевания** (ревматоидный артрит, системная красная волчанка, анкилозирующий спондилоартрит);
- **заболевания органов пищеварения** (мальабсорбция, болезнь Крона, состояние после резекции желудка, циррозы печени и гепатиты);
- **заболевания почек** (почечная недостаточность, почечный канальцевый ацидоз, синдром Фанкони);
- **заболевания крови** (миеломная болезнь, талассемия, системный мастоцитоз, лейкозы или лимфомы);
- **генетические нарушения** (неосвершенный остеогенез, синдром Марфана, синдром Элерса-Данло, гомоцистинурия, лизинурия), а так-

же иммобилизация, алкоголизм, нервная анорексия, трансплантация органов.

Среди медикаментов, влияющих на развитие ОП, указывают: глюкокортикоиды, антиконвульсанты, иммунодепрессанты, антациды, содержащие алюминий, тиреоидные гормоны, агонисты гонадотропин-рилизинг-гормона.

Снижение минеральной плотности кости (МПК), а также увеличение частоты переломов отмечается на фоне различных неврологических состояний и заболеваний. Например, после инсульта в течение первого года происходит клинически значимое снижение МПК до 10% в шейке бедренной кости, в области большого вертела на стороне пареза, при этом отмечается снижение прочности как кортикальной, так и трабекулярной кости (2, 3, 4, 5, 6). Снижение МПК после инсульта прежде всего связано с иммобилизацией, дефицитом витамина D (7), чаще бывает у женщин (8). Риск переломов бедра у пациентов после инсульта в 2-4 раза выше по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста, чаще переломы происходят на стороне пареза (60-80%), им более подвержены женщины. Переломы после инсульта возникают не только вследствие снижения МПК, в 84% случаев причиной перелома являются падения (9). На увеличение частоты падений после инсульта влияют различные причины, среди которых выделяют пожилой возраст (10), степень тяжести инсульта (11), правостороннее поражение (11), ранее перенесенные инсульты в анамнезе (12), постинсультные припадки, а также наличие различных ментальных дисфункций, сопутствующий прием лекарственных средств, таких как анальгетики, седативные и гипотензивные препараты.

У пациентов с болезнью Паркинсона ОП и остеопения встречается в 91% у женщин и 61% у мужчин. Снижение МПК данных пациентов связано с ограничением двигательной функции, уменьшением физической нагрузки, а также вызвано недостаточным потреблением кальция и гиповитаминозом витамина D. Существенное влияние на

МПК оказывает прием сопутствующей терапии (13). Относительный риск перелома бедра у пациентов с болезнью Паркинсона, по разным данным, колеблется от 2,2 до 3,2 (14), при этом необходимо отметить, что у мужчин с этим заболеванием риск падений в 3 раза выше по сравнению со здоровыми лицами аналогичного возраста (15).

МПК у больных эпилепсией достоверно ниже, чем в популяции, при этом отмечаются более выраженные изменения в шейке бедренной кости по сравнению с поясничным отделом позвоночника и дистальным отделом предплечья. По данным 5 исследований, у больных с эпилепсией повышен риск всех переломов (OR = 2,2; 95% ДИ: 1,9-2,5), в том числе бедра (OR=5,5; 95% ДИ: 2,2-8,8), позвонков (OR = 6,2; 95% ДИ: 2,5-15,5), предплечья (OR = 1,7; 95% ДИ: 1,2-2,3) (16).

Большинство психотропных средств, используемых в клинической практике, оказывают негативное влияние на кость и повышают частоту падений. Препараты из группы нейролептиков вызывают снижение МПК и незначительно повышают риск переломов (OR=1,5; 95% ДИ: 1,25-1,79). Антидепрессанты имеют дозозависимый эффект. На фоне их приема отмечается снижение плотности кости, риск переломов при использовании селективных ингибиторов обратного захвата серотонина выше (низкие дозы OR = 1,5; 95% ДИ: 1,3-1,7, высокие дозы OR = 2,4; 95% ДИ: 1,7-2,2), чем при употреблении трициклических антидепрессантов (OR = 1,51; 95% ДИ: 1,14-2,0) (17). Однако при приеме препаратов лития не выявлено повышения риска переломов (18).

Как было сказано выше, у пациентов, перенесших инсульт, с болезнью Паркинсона на снижение МПК оказывало влияние множество различных факторов, но надо помнить, что большинство пациентов, учитывая их возраст, могли иметь низкие показатели МПК до установления этих диагнозов. В одном исследовании было показано, что у пациентов с инсультом, имевшим ранее результаты выполненных рентгеновской денситометрии и рентгеногра-

фии позвоночника, диагноз ОП был установлен у 43,8%, а остеопения была выявлена у 39,6% человек. У 25% пациентов, по данным рентгеноморфометрии, имелся хотя бы один перелом позвонка, 17% – два и более остеопоротических перелома, при этом 33% больных уже знали, что у них есть перелом, до проведения рентгенографии (19).

Учитывая возраст, наличие гиповитаминоза витамина D и недостаточное потребление кальция у пациентов с неврологическими заболеваниями для предотвращения раннего развития и быстрого прогрессирования ОП необходимо использовать различные методы профилактики, а именно: увеличение физической активности пациентов (8), назначение препаратов витамина D и кальция (20, 21). Проведенные в мире исследования показали, что дополнительное назначение кальция или витамина D, а также их сочетанное применение, может уменьшить потери костной ткани (22, 23, 24), риск падений и снизить частоту переломов среди женщин в постменопаузе (25, 26) и у пожилых мужчин (27).

В мета-анализе 2005 года (28), основанном на 7 РКИ, участвовали 9829 человек. Авторы сделали заключение, что прием витамина D в дозе 700-800 МЕ в день (с дополнительным приемом кальция или без него) предупреждает ¼ всех переломов бедра и любых внепозвоночных переломов у амбулаторных и проживающих в домах престарелых пациентов, в то время как 400 МЕ не снижает риск переломов.

Эти данные нашли подтверждение и в другом мета-анализе (2007г.) (29), основанном на данных 9 РКИ, в которых приняли участие 53260 человек. В 6 из РКИ пациенты получали витамин D в дозе 700-800 МЕ, а в 3 других – 400 МЕ в комбинации с кальцием (500-1200 мг/сут.) или без него, продолжительность терапии от 24 до 84 месяцев.

В 6 РКИ с общим количеством пациентов 45509 сравнивалось комбинированное лечение витамином D (400 или 700-800 МЕ/сут.) и кальцием с группами плацебо/без лечения. Было установлено достоверное снижение риска перело-



Таблица 1. Процент изменения МПК за 12 месяцев

Группа	Кальцецин Адванс	контроль	p
отдел	Δ МПК, % (m ±SD)		
L ₁ -L ₄	0,16 ± 4,19	-1,63 ± 4,47	0,04
шейка бедра	0,63 ± 3,81	-0,18 ± 4,58	0,34
общее бедро	0,12 ± 2,46	-0,42 ± 2,03	0,25

ма бедра на 18% (RR 0,82; 95% ДИ: 0,71-0,94, p = 0,0005) и риска внепозвоночных переломов на 12% (RR 0,88; 95% ДИ: 0,78-0,99, p = 0,036) в группах, получавших комбинированную терапию, по сравнению с группами без добавок. В исследованиях, где применялся витамин D в дозе 700-800 МЕ/сут., эффект на риск перелома бедра был выше, чем при приеме 400 МЕ (21% и 18% соответственно).

В исследованиях, в которых пациенты получали только витамин D или плацебо (4 РКИ с общей численностью 9083 пациентов), не было получено снижения риска внепозвоночных переломов, как при применении дозы 400 МЕ (RR 1,14; 95% ДИ 0,87-1,49), так при использовании 700-800 МЕ (RR 1,04; 95% ДИ 0,75-1,46). Эти сведения подтверждают ранее представленные данные о том, что витамин D без добавления кальция не снижает риск переломов.

Наряду с кальцием и витамином D для нормального развития и формирования скелета, поддержания его структуры и профилактики ОП имеют значение и другие минеральные вещества. Магний является структурным компонентом широкого круга (приблизительно 300) ферментов, в том числе Са-АТФазы, ферментов белкового синтеза, и, образуя кристаллы с фосфатами, принимает участие в росте и стабилизации кристалла гидроксиапатита – структурной единицы минерального компонента костной ткани. Он регулирует секрецию паратгормона (ПГ), нормализует метаболизм витамина D, повышает чувствительности органов-мишеней к ПГ и витамину D, стимулирует действие кальцитонина. Медь выступает в качестве кофактора для лизилоксидазы – фермента, ответственного за образование поперечных связей (сшивок) в волокнах костного коллагена, играющих роль

в механической прочности кости. Цинк необходим для поддержания дифференцировки и активности остеобластов, синтеза коллагена и активности щелочной фосфатазы, он регулирует уровень инсулиноподобного фактора роста (ИФР-1). Дефицит цинка приводит к нарушению синтеза ДНК и метаболизма белка, что ведет к нарушению синтеза органического матрикса. Марганец активирует многие ферменты, в том числе костную щелочную фосфатазу, что служит указанием на его участие в оссификации. Бор уменьшает экскрецию кальция с мочой, повышает уровень витамина D в крови, улучшает ассимиляцию кальция костной тканью посредством нормализации гормонального фона.

До настоящего времени вопрос о месте магния и других микроэлементов в профилактике ОП остается открытым, так как не было получено значимых подтверждений влияния этих веществ на возрастное снижение МПК и переломы костей. Только в одном двухлетнем клиническом исследовании было показано повышение МПК у женщин в постменопаузе, принимавших кальций в сочетании с цинком, медью и марганцем, в то время как женщины, принимавшие либо только кальций, либо только микроэлементы или только плацебо, показали уменьшение МПК, при этом снижения риска переломов не было отмечено (30).

В нашем центре было проведено открытое контролируемое исследование по изучению эффективности для профилактики ОП и переносимости комплексного препарата Кальцецин Адванс при остеопении у женщин в постменопаузе. В исследовании приняли участие 100 женщин в возрасте от 45 до 65 лет (средний возраст 58,7 ± 4,5 лет), которые были разделены на 2 груп-

• в I группе 50 человек получали Кальцецин Адванс (по 1 таблетке 2 раза в день, что составляло в сутки 1000 мг кальция, 400 МЕ холекальциферола, 80 мг магния, 15 мг цинка, 2 мг меди, 3,6 мг марганца и 500 мкг бора);

• II группа (контрольная) – 50 женщин, не получавшие медикаментозного лечения, которым давались рекомендации по питанию.

Группы были сопоставимы по возрасту, росту, весу, индексу массы тела, продолжительности репродуктивного периода, возрасту наступления менопаузы и продолжительности наступления менопаузы, показателям МПК поясничного отдела позвоночника и шейки бедренной кости. Однако отмечались достоверные различия в группах по наличию периферических переломов и деформаций позвонков, в группе пациенток, получавших терапию, переломов было больше. Продолжительность исследования составила 1 год с промежуточными визитами через 3 и 6 мес., а затем заключительный визит через 12 мес.

Анализ МПК через 12 мес. наблюдения показал, что в группе, получавшей терапию Кальцецином Адванс, отмечалось стабильное состояние МПК, в то время как в контрольной группе минеральная плотность уменьшилась во всех оцениваемых зонах, что особенно было выражено в поясничном отделе позвоночника, и это снижение было достоверным (таблица 1).

Анализ динамики болевого синдрома в грудном и поясничном отделах позвоночника показал достоверное уменьшение выраженности болей через 3, 6 и 12 мес. в обоих отделах позвоночника у женщин, получавших терапию, по сравнению с выраженностью его на визите включения в исследование и по сравнению с контролем. В группе контроля также отмечалось незначительное уменьшение болей, но оно было статистически незначимым. Кроме того, в данном исследовании оценивалось качество жизни пациентов по визуальной аналоговой шкале (ВАШ), по показателям ежедневной физической активности и ограничению движений до начала исследования и через 12 мес.



КАЛЬЦЕМИН

препарат нового поколения*,
содержащий комбинацию
цитратной и карбонатной
солей кальция, витамина D₃
и минералов (цинк, медь,
марганец, бор)

- усваивается даже при наличии хронических заболеваний ЖКТ**
- обладает высокой антирезорбтивной активностью***
- показан к применению для всей семьи

* Михайлов И.Б. Профилактика дефицита кальция у детей.
Методическое пособие для врачей-педиатров. СПб, 2006. 10 с.


** Recker RR Calcium absorption and achlorhydria N Engl J Med. 1985 Jul. 11;
313 (2):70-3

*** Kenny A.M. et al. Comparison of the effects of calcium loading with calcium citrate or calcium carbonate on bone turnover in postmenopausal women // Osteoporosis Int.-2004.-№15(4). P.290-294



КАЛЬЦЕМИН ОСНОВА ЗДОРОВЫХ КОСТЕЙ



 Bayer HealthCare
Consumer Care

107113, Москва, 3-я Рыбинская ул., д. 18, стр. 2.
Тел.: 8 (495) 231 12 00, факс: 8 (495) 231 12 02.

Реклама.

В ходе исследования, как в среднем по группам, так и при сравнении между ними, не было получено значимого улучшения показателей качества жизни, а также объема движений и функциональной активности у пациентов. Однако среди пациентов группы лечения было значимо больше пациентов, достоверно улучшивших качество жизни, чем в группе контроля (32% и 14% соответственно, $p = 0,032$).

Оценивая результаты биохимических исследований, мы не увидели различий в показателях кальция и щелочной фосфатазы в сыворотке крови в обеих группах. У пациентов, получавших Кальцецин Адванс, установлено достоверное увеличение фосфора в сыворотке крови и увеличение показателя соотношения кальция к креатинину в моче, при этом данные показатели не выходили за рамки референтных значений, то есть находились в пределах нормы и не потребовали отмены препарата ни одному пациенту.

Биохимические маркеры костного обмена в обеих группах показали аналогичные изменения: кли-

нически незначимое уменьшение уровня остеокальция, достоверное снижение костной щелочной фосфатазы и достоверное увеличение С-телопептида. Однако при сравнительном анализе между группами выявлено, что в группе вмешательства снижение уровня костной щелочной фосфатазы через 3 месяца было на 5% меньше по сравнению с группой без лечения, а через 12 мес. различия между группами составили 26,7% и были достоверными. Уровень С-пропептида в сыворотке крови у лечившихся пациентов через 3 мес. был на 21% ниже, чем у не леченых, а через 12 мес. различия между группами составляли 26,1% и были достоверными. Таким образом, полученные данные по маркерам костного обмена показали, что Кальцецин Адванс имеет слабый антирезорбтивный эффект.

За время наблюдения в группе контроля был 1 перелом (большеберцовая кость), в группе терапии переломы не зафиксированы. Не получено новых переломов и деформаций в обеих группах при морфометрическом анализе позвоночника.

Нежелательные явления (НЯ), связанные с приемом препарата, встречались у 10% лиц и не потребовали отмены лечения. Из НЯ были зафиксированы: тошнота (4%), метеоризм (2%), запоры (2%), судороги в икроножных мышцах (2%). Не выявили повышения риска развития мочекаменной болезни. Анализ НЯ показал достаточно хорошую переносимость и безопасность приема Кальцемина Адванс, при этом частота НЯ не превышает таковую при применении других комбинированных препаратов.

В заключение необходимо отметить, что применение препарата Кальцецин Адванс в течение года у женщин с остеопенией в постменопаузе стабилизирует показатели МПК поясничного отдела позвоночника и проксимального отдела бедренной кости. К тому же незначительно снижается уровень костного обмена путем подавления резорбции, хорошо переносится, и это позволяет рекомендовать Кальцецин Адванс для профилактики ускоренного снижения МПК лицам, predisposed к развитию ОП. 

Литература

- National Osteoporosis Foundation. 2004. Disease statistics.
- Jorgensen L., Jacobsen B.K., Wilsgaard T., Magnus J.H. Walking after stroke: does it matter? Changes in bone mineral density within the first 12 months after stroke. A longitudinal study // *Osteoporosis Int.* 2000; 11(5): 381-7.
- Beaupre G.S., Lew H.L. Bone-density changes after stroke // *Am J Phys Med Rehabil.* 2006; 85(5): 464-72.
- Ramnamark A., Nyberg L., Lorentzon R. et al. Progressive hemiosteoporosis on the paretic side and increased bone mineral density in the nonparetic arm the first year after severe stroke // *Osteoporosis Int.* 1999; 9(3): 269-75.
- Yavuzer G., Ataman S., Suldur N., Atay M. Bone density in patients with stroke // *Int J Rehabil Res.* 2002; 25(3): 235-9.
- Lazoura O., Groumas N., Antoniadou E. et al. Bone mineral density alteration in upper and lower extremities 12 months after stroke measured by peripheral quantitative computed tomography and DEXA // *J Clin Densitom.* 2008; 11(4): 511-7.
- Polle K.E., Loveridge N., Barker P.J. et al. Reduced vitamin D in acute stroke // *Stroke.* 2006; 37: 243-5.
- Marsden J., Gibson LM, Lingtbody CE. et al. Can early onset bone loss be effectively managed in post-stroke patients? An integrative review of the evidence // *Age Ageing.* 2008; 37(2): 142-50.
- Ramnamark A., Nyberg L., Borsen B. et al. Fractures after stroke // *Osteoporosis Int.* 1998; 8(1): 92-5.
- Ugur C., Gucuyerner D., Uzuner N. et al. Characteristics of falling in patients with stroke // *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2000; 54: 358-61.
- Davenport R.J., Dennis M.S., Wellwood I., Warlow C.P. Complication after acute stroke // *Stroke.* 1996; 27: 415-20.
- Briley D.P., Haroon S., Sergent S.M., Thomas S. Does leukoaraiosis predict morbidity and mortality? // *Neurology.* 2000; 54: 90-4.
- Invernizzi M., Carda S., Viscontini G.S., Cisari C. Osteoporosis in Parkinson's disease // *Parkinsonism Relat Disord.* 2009; 15(5): 339-46.
- Scheider J.L., Fink H.A., Ewing S.K. et al. The association of Parkinson's disease with bone mineral density and fracture in older women // *Osteoporosis Int.* 2008; 19(7): 1093-7.
- Fink H.A., Kuskowski M.A., Orwoll E.S. et al. Association between Parkinson's disease and low bone density and falls in older men: the osteoporotic fractures in men study // *J Arm Geriatr Soc.* 2005; 53 (9): 1559-64.
- Vestergaard P. Epilepsy, osteoporosis and fracture risk – a meta-analysis // *Acta Neurol Scand.* 2005; 112(5): 277-86.
- Vestergaard P. Fractures risks of antidepressants // *Expert Rev Neurother.* 2009; 9 (1): 137-141.
- Vestergaard P. Skeletal effects of central nervous system active drugs: anxiolytics, sedatives, antidepressants, lithium and neuroleptics // *Curr Drug Saf.* 2008; 3 (3): 185-9.
- Kim H.W., Kang E., Im S., Ko Y.J. et al. Prevalence of pre-stroke low bone mineral density and vertebral fracture in first stroke patients // *Bone.* 2008; 43(1): 183-6.
- Greenberg J.A., Roth E.J., Wuermser L.A. et al. Osteoporosis treatment for patients with stroke // *Top Stroke Rehabil.* 2007; 14(2): 62-7.
- Sato Y., Iwamoto J., Kanoko N., Satoh K. Low-dose vitamin D prevents muscular atrophy and reduces falls and hip fractures in women after stroke: randomized controlled trial // *Cerebrovasc Dis.* 2005; 20: 187-92.
- Devine A., Prince R.L., Dhalival S.S. et al. Results of a 5 Year Double Blinded, Placebo Controlled Trial of Calcium Supplementation (CAIFOS): Bone Density Outcomes // *J. Bone Miner. Res.* 2004; SA416.
- McCabe L.D., Martin B.R., McCabe G.P. et al. Dairy intakes affect bone density in the elderly // *Am. J. Clin. Nutr.* 2004; 80(4), 1066-1074.
- Scopacasa F., Horowitz M., Wishart J.M. et al. Calcium supplementation suppress bone resorption in early postmenopausal women // *Calcif. Tissue Int.* 1998; 62: 8-12.
- Grant A.M., Avenell A., Campbell M.K. et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or vitamin D, RECORD): a randomized placebo-controlled trial // *Lancet.* 2005; 365: 1621-1628.
- Riggs B.L., O'Fallon W.M., Muhs J. et al. Long-term effects of calcium supplementation on serum parathyroid hormone level, bone turnover, and bone loss in elderly women // *J. Bone Miner. Res.* 1998, 13: 168-174.
- Reid I.R., Ames R., Mason B. et al. Randomized controlled trial of calcium supplementation in healthy, nonosteoporotic, older men // *Arch Intern Med.* 2008; 168(20): 2276-82.
- Bischoff-Ferrari H.A., Willett W.C., Wong J.B. et al. Fracture prevention with Vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials // *JAMA.* 2005; 293(18): 2257-2264.
- Boonen S., Lips P., Bouillon R. et al. Need for additional calcium to reduce the risk of hip fracture with Vitamin D supplementation: evidence from a comparative meta-analysis of randomized controlled trials // *J Clin Endocrinol Metab.* 2007; 92: 1415-1423.
- Saltman P.D., Strause L.G. The role of trace minerals in osteoporosis // *J. Am. Coll. Nutr.* 1993; V 12: 384-389.