

## СРАВНЕНИЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТЕНТИРОВАНИЯ С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ СТЕНТОВ С ЛЕКАРСТВЕННЫМ ПОКРЫТИЕМ С АОРТО-КОРОНАРНЫМ ШУНТИРОВАНИЕМ. ИЗМЕНЕНИЕ КРИТЕРИЕВ РЕВАСКУЛЯРИЗАЦИИ КОРОНАРНОГО РУСЛА

Бочаров А.В.\*<sup>1</sup>, Попов Л.В.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Костромская областная клиническая больница имени Королева Е.И., Кострома

<sup>2</sup> Национальный медико-хирургический Центр имени Н.И. Пирогова, Москва

УДК: 616.132.2-089.819.843

DOI: 10.25881/BPNMSC.2019.31.76.021

**Резюме.** Рассматриваются основные этапы эволюции стентов с лекарственным покрытием, наиболее крупные рандомизированные клинические исследования, сравнивающие результаты аорто-коронарного шунтирования и стентирования больных с ишемической болезнью сердца, показывается изменение критериев реваскуляризации коронарного русла.

**Ключевые слова:** ишемическая болезнь сердца, аортокоронарное шунтирование, стентирование коронарных артерий, стент с лекарственным покрытием, реваскуляризация коронарного русла.

Наиболее эффективными и широко распространенными методами реваскуляризации коронарного русла в настоящее время являются аорто-коронарное шунтирование (АКШ) и стентирование коронарных артерий (Stent).

По мере совершенствования инструментария и техники интервенций отдаленная эффективность Stent все более приближалась к эффективности АКШ. Однако при использовании голометаллических стентов на первый план вышла проблема рестеноза стента вследствие избыточной неоинтимальной пролиферации [12], наиболее быстро развивающейся в артериях малого калибра.

Одним из первых решений проблемы рестеноза была локальная антистенотическая брахитерапия, несмотря на вполне ободряющие результаты на начальных этапах, долгосрочные результаты оказались неудовлетворительными [1; 14]. В начале XXI века на смену концепции местного облучения пришла концепция металлического стента, несущего лекарственный препарат из группы цитостатиков.

24 апреля 2003 г. Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США (FDA) на основании результатов исследований RAVEL [17] и SIRIUS [18] разрешает к применению стент с лекарственным покрытием сиролimus Cypher® (Cordis, USA); началась эра стентов с лекарственным покрытием (DES).

### COMPARING EFFICIENCY OF STENTING WITH THE USE OF STENTS WITH A DRUG COATING WITH AORTOCORONARY SHUNTING. CHANGE OF CRITERIA OF REVASCULARIZATION OF THE CORONARY BED

Bocharov A.V.\*<sup>1</sup>, Popov L.V.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Kostroma Regional Clinical Hospital named after Korolev E.I., Kostroma

<sup>2</sup> Federal State Public Institution «National Medical and Surgical Center named after N.I. Pirogov» of the Ministry of Healthcare of the Russian Federation Moscow

**Abstract.** The literature review considers the main stages of the evolution of drug-eluting stents, the largest randomized clinical trials comparing the immediate and long-term results of coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary angioplasty in patients with coronary heart disease. It also shows the change of criteria for revascularization of the coronary channel.

**Keywords:** coronary heart disease, coronary artery bypass grafting, stenting of coronary arteries, drug-eluting stent, revascularization of the coronary channel.

DES 1 поколения имеют прочную фиксацию лекарственного препарата с полимерным покрытием, что определяет осложнения в долгосрочном периоде, такие как поздние тромбозы, плохую эндотелизацию балок стентирующего каркаса [6; 15]. Кроме этого, эти стенты отличаются весьма посредственной доставляемостью в артерии малого диаметра.

Наиболее крупными исследованиями, сравнивающими результаты АКШ и DES 1 поколения были исследования CARDIA, SYNTAX, FREEDOM.

Первым исследованием, сравнивающим результаты Stent с использованием DES 1 поколения и АКШ, было исследование CARDIA [28], проводившееся среди пациентов с многососудистым поражением коронарного русла и сахарным диабетом. Основная гипотеза данного исследования подразумевала результаты Stent не хуже АКШ. По результатам наблюдения в течение 5 лет не было выявлено достоверных различий по показателям общей смертности (относительный риск (RR) 1,13, 95% доверительный интервал (ДИ): 0,73–1,75), инфаркту миокарда (RR 2,20, 95% ДИ: 1,25–3,85) и инсульту (RR 0,71, 95 ДИ: 0,29–1,74). Тем не менее, несмотря на обнадеживающие результаты, группа стентирования не достигла критерия нонинферности из-за недостаточной статистической выборки исследования.

Самым известным исследованием, сравнивающим результаты Stent и АКШ, явилось исследование SYNTAX

\* e-mail: bocharovav@mail.ru

[16], его отличительной особенностью было создание шкалы для оценки тяжести поражения коронарного русла SYNTAX Score. Согласно данным 5 летнего наблюдения было выявлено преимущество АКШ перед Stent по показателям MACCE (26,9% и 37,3%, соответственно,  $P < 0,0001$ ), свободы от инфаркта миокарда (3,8% и 9,7%, соответственно,  $P < 0,0001$ ) и повторных реваскуляризаций (13,7% и 25,9%, соответственно,  $P < 0,0001$ ). Однако результаты сильно отличались в зависимости от степени тяжести поражения коронарного русла, так в группе с низкой оценкой по шкале SYNTAX Score (не более 22 баллов) не было выявлено различий по показателям смертности и больших кардиальных событий (33,3% в группе АКШ и 26,8% в группе Stent,  $P = 0,21$ ), тем не менее, частота повторных вмешательств была достоверно выше в группе Stent (12,6% и 25,4%, соответственно,  $P = 0,038$ ). В группах с умеренным (23–32 балла по шкале SYNTAX Score) и тяжелым (33 и более баллов по шкале SYNTAX Score) поражением коронарного русла АКШ продемонстрировало абсолютное преимущество по всем показателям перед Stent.

Нельзя обойти вниманием и международное многоцентровое рандомизированное открытое исследование FREEDOM [8], сравнивающее эффективность АКШ и Stent с DES 1 поколения с покрытием сиролиму-сом или паклитакселем у больных с сахарным диабетом. Результаты АКШ были улучшены за счет использования артериальных шунтов и антитромботической терапии [2; 3]. В результате 5 летнего наблюдения получено статистически достоверное преимущество АКШ перед Stent по первичной конечной точке MACE (18,7% против 26,6%, соответственно,  $P < 0,05$ ), общей смертности (10,9% против 16,3%, соответственно,  $P < 0,05$ ), развитию инфаркта миокарда (6% против 13,9%, соответственно,  $P < 0,05$ ), частоте повторной реваскуляризации (4,8% против 12,6%, соответственно,  $P < 0,05$ ), кроме частоты развития острого нарушения мозгового кровообращения (5,2% против 2,4%, соответственно,  $P < 0,05$ ). Однако не было получено статистически достоверных различий между АКШ и Stent по показателю сердечно-сосудистой смертности (6,8% против 10,9%, соответственно,  $P > 0,05$ ), а также в группах с незначительным поражением коронарного русла по шкале SYNTAX Score (не более 22 баллов) (17%; против 23%, соответственно,  $P > 0,05$ ) и тяжелым поражением коронарного русла (33 и более баллов по шкале SYNTAX Score) (23% против 31%, соответственно,  $P > 0,05$ ).

Тем не менее, при метаанализе данных 3 вышеупомянутых исследований [32] делаются выводы об отсутствии различий в показателях общей смертности (RR 1,02; 95% ДИ: 0,19–0,62), более высокой частотой повторных вмешательств (RR 2,31; 95% ДИ: 1,80–2,91) и более низкой частотой возникновения острого нарушения мозгового кровообращения (RR 0,35; 95% ДИ: 0,19–0,62) в группе Stent в первый год наблюдения. Через 5 лет наблюдения Stent связано с более высокими частотами общей смер-

ности (RR 1,3; 95% ДИ: 1,10–1,54) и развития инфаркта миокарда (RR 2,21; 95% ДИ: 1,75–2,79). Причем, если более высокая частота развития инфаркта миокарда выявлялась в группе Stent у пациентов всех групп, независимо от наличия или отсутствия сахарного диабета, то показатель смертности был увеличен преимущественно за счет пациентов с сахарным диабетом.

Вместе с совершенствованием инструментария для стентирования коронарных артерий эволюционировали и подходы к реваскуляризации миокарда. Так, помимо полной реваскуляризации миокарда появились понятие и критерии неполной реваскуляризации, а чуть позже и целесообразной неполной реваскуляризации. При неполной реваскуляризации коронарного русла не выполняют реваскуляризацию артерий диаметром менее 2 мм с различной степенью стенозирования [22]. Целесообразная неполная реваскуляризация — это неполная реваскуляризация, при выполнении которой отсутствует вероятность увеличения риска неблагоприятных сердечно-сосудистых событий. Имеются 3 группы критериев целесообразной неполной реваскуляризации [26]: 1) анатомические критерии – не подлежат реваскуляризации артерии диаметром менее 2,5 мм и стенозированные ветви второго и более порядка при отсутствии значимых симптомов, допускается оставить без реваскуляризации 1 эпикардальный сосуд; 2) физиологический критерий – фракционный резерв кровотока более 0,8; 3) функциональный критерий – допустимо отсутствие реваскуляризации при нежизнеспособном или малом объеме жизнеспособного миокарда в зоне кровоснабжения артерии.

2 поколение DES явилось эволюционным продолжением 1 поколения: значительно улучшились параметры доставляемости и проводимости стентов за счет изменения геометрической концепции стентирующей платформы, совершенствования методики складывания баллонного катетера, миниатюризации системы доставки; применены новые полимерные покрытия, характеризующиеся низкими провоспалительными и тромбогенными свойствами, например, группа флюорополимеров; появились новые лекарственные препараты из группы цитостатиков – эверолимус, зотаролимус, биолимус А9. Самыми известными представителями DES 2 поколения являются стенты семейства XIENCE® (Abbott Vascular, США), PROMUS® (Boston Scientific, США), Endeavor Resolute® (Medtronic, США), Nobori® (Terumo, Япония).

Проводилось множество рандомизированных клинических исследований, доказывающих преимущество DES 2 поколения как перед DES 1 поколения, так и перед голометаллическими стентами по основным клиническим точкам: MACE, инфарктам миокарда, тромбозам, поздней потере просвета и доставляемости, – FUTURE-1 [11], SPIRIT FIRST [24], SPIRIT II [27], SPIRIT III [30], SPIRIT IV [20], PROMISE [31], NOBORI-I [4], NOBORI-II [9]. Одним из немногих рандомизированных клинических исследований, сравнивающих эффективность DES 2 поколения и АКШ, было исследование EXCEL [29]. В исследование

было включено 1905 больных с поражением ствола или проксимальным поражением основных ветвей левой коронарной артерии с низкой или средней степенью поражения коронарного русла по шкале SYNTAX Score. Первичную конечную точку, показатель MACE (смерть от любых причин, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения), достигло 14,7% и 15,4% в группах Stent и АКШ, соответственно ( $P = 0,02$ ). Вторичную конечную точку, показатель MACCE (смерть от любых причин, острый инфаркт миокарда, острое нарушение мозгового кровообращения, повторная реваскуляризация), достигло 19,1% и 23,1% в группах Stent и АКШ, соответственно ( $P = 0,1$ ). Таким образом, результаты Stent с использованием DES 2 поколения не хуже результатов АКШ.

Стенты с лекарственным покрытием 3 поколения отличаются аблюминальным нанесением цитостатика, то есть лекарственное вещество действует только на стенку артерии и не попадает в системный кровоток. Очень часто в данной группе применяются биodeградируемые полимеры на основе полимолочной кислоты. Характерными представителями данной группы являются стенты Калипсо® (Ангиолайн, Россия), BioMatrix® (Biosensors, Швейцария), Orsiro® (Biotronik, Германия), Synergy® (Boston Scientific, США). Крупный метаанализ [21], основанный на результатах 11 рандомизированных клинических исследований, доказал эффективность и безопасность стентов с биodeградируемым лекарственным полимером. Однако крупных исследований, сравнивающих результаты Stent с использованием DES 3 поколения и АКШ, не проводилось.

Отдельно выделяются DES 3 поколения с бесполомерным покрытием, на которых фиксация лекарственного препарата осуществлена на пористых поверхностях стенки стента, контактирующей с интимой сосуда, – CRE 8® (CID, Италия), BioFreedom® (Biosensors, Швейцария), Yukon choice® (Translumina, Германия), Nano® (Lepu Medical, Китай). По данным немногочисленных исследований – LEADERS FREE [19], ASTUTE [5], RESERVOIR [23] – данные стенты не хуже DES 2 поколения и имеют преимущество по основным конечным точкам у больных с сахарным диабетом.

Относительно недавно в клиническую практику вошли саморассасывающиеся каркасы на основе полилактида, выделяющие лекарственное вещество из группы цитостатиков, наиболее известным и изученным скаффолдом является ABSORB® (Abbott Vascular, США). По результатам многочисленных исследований – ABSORB II [25], ABSORB III [7], ABSORB China [10], ABSORB Japan [13] – риск тромбоза саморассасывающихся каркасов был в 2 раза выше по сравнению с DES 2 поколения, однако у них был выигрыш в показателе поздней потери просвета, хотя частота повторной реваскуляризации не отличалась. Неудовлетворительные результаты вышеперечисленных исследований заставили производителей прекратить производство данной группы стентов.

## Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

### ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Albiero, R., Adamian, M., Kobayashi, N., Amato, A., Vaghetti, M., Di Mario, C., Colombo, A. Short- and intermediate-term results of (32)P radioactive beta-emitting stent implantation in patients with coronary artery disease: the Milan dose-response study. // *Circulation*. – 2000. – Vol. 101(1) – P. 18–26.
- Chesebro, J.H., Fuster, V. Platelet inhibitors in coronary artery bypass operations. // *N.Engl. J. Med.* – 1982. – Vol. 307. – P. 1453–1454.
- Chesebro, J.H., Fuster, V., Elvaback, L.R. Effect of dipyridamole and aspirin on late vein graft patency after coronary bypass operation. // *N. Engl. J. Med.* – 1984. – Vol. 310. – P. 209–214.
- Chevalier, B., Silber, S., Park, S.-J. Randomized Comparison of the Nobori Biolimus A9-Eluting Coronary Stent With the Taxus Liberté Paclitaxel-Eluting Coronary Stent in Patients With Stenosis in Native Coronary Arteries. // *Circ. Cardiovasc. Interv.* – 2009. – Vol. 2(3). – P. 188–195.
- Colombo, A., Godino, C., Donahue, M. One-year clinical outcome of amphilimus polymer-free drug-eluting stent in diabetes mellitus patients. Insight from the AS-TUTE registry (Amphilimus Italian mUlticentric Registry). // *Intern. J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 214. – P. 113–120.
- Cosgrave, J., Corbett, S.J., Melzi, G., Babic, R., Biondi-Zoccai, G.G., Airolidi, F., Chieffo, A., Sangiorgi, G.M., Montorfano, M., Michev, I., Carlino, M., Colombo, A. Late restenosis following sirolimus-eluting stent implantation. // *Am. J. Cardiol.* – 2007. – Vol. 100(1). – P. 41–44.
- Ellis, S.G. Everolimus-eluting bioresorbable vascular scaffolds in patients with coronary artery disease: ABSORB III trial 2-year results. TCTMD. // <https://www.tctmd.com/slide/everolimus-eluting-bioresorbable-vascular-scaffolds-patients-coronary-artery-disease-absorb>. March 19, 2017.
- Farkouh, M.E., Domanski, M., Sleeper, L.A., et al. Strategies for multivessel revascularization in patients with diabetes. // *N. Engl. J. Med.* – 2012. – Vol. 367(25). – P. 2375–2384.
- Fath-Ordoubadi, F. One year clinical outcomes in patients with acute myocardial infarction treated with a new generation DES: NOBORI AMI study Manchester Royal Infirmary, Manchester, United Kingdom. Present- ed at Euro PCR-2010, Paris, France.
- Gao, R., Yang, Y., Han, Y. et al. ABSORB China Investigators. Bioresorbable vascular scaffolds versus metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB China trial. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2015. – Vol. 66. – P. 2298–2309.
- Grube, E., Sonoda, S., Ikeno, F., et al. Six- and twelve-month results from first human experience using everolimus-eluting stents with bioabsorbable polymer. // *Circulation*. – 2004. – Vol. 109(18). – P. 2168–2171.
- Kasaoka, S., Tobis, J.M., Akiyama, T., Reimers, B., Di Mario, C., Wong, N.D., Colombo, A. Angiographic and intravascular ultrasound predictors of in-stent restenosis. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 1998. – Vol. 32(6) – P. 1630–1635.
- Kimura, T., Kozuma, K., Tanabe, K. et al. ABSORB Japan Investigators. A randomized trial evaluating everolimus-eluting Absorb bioresorbable scaffolds vs. everolimus-eluting metallic stents in patients with coronary artery disease: ABSORB // *Japan. Eur. Heart J.* – 2015. – Vol. 36. – P. 3332–3342.
- Leon, M.B., Teirstein, P.S., Moses, J.W., Tripuraneni, P., Lansky, A.J., Jani, S., Wong, S.C., Fish, D., Ellis, S., Holmes, D.R., Kerleakes D., Kuntz, R.E. Localized intracoronary gamma-radiation therapy to inhibit the recurrence of restenosis after stenting. // *N. Engl. J. Med.* – 2001. – Vol. 344(4) – P. 250–256.
- McFadden, E.P., Stabile, E., Regar, E., Cheneau, E., Ong, A.T., Kinnaird, T., Suddath, W.O., Weissman, N.J., Torguson, R., Kent, K.M., Pichard, A.D., Satler, L.F., Waksman, R., Serruys, P.W. Late thrombosis in drug-eluting coronary stents after discontinuation of antiplatelet therapy. // *Lancet*. – 2004. – Vol. 364(9444). – P. 1519–1521.
- Mohr, F.W., Morice, M.C., Kappetein, A.P., Feldman, T.E., Stähle, E., Colombo, A., Mack, M.J., Holmes, Jr., Morel, M.A., Van Dyck, N., Houle, V.M., Dawkins, K.D., Serruys, P.W. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. // *Lancet*. – 2013. – Vol. 381(9867). – P. 629–638.
- Morice, M.C., Serruys, P.W., Sousa, J.E., Fajadet, J., Ban Hayashi, E., Perin, M., Colombo, A., Schuler, G., Barragan, P., Guagliumi, G., Molnar, F., Falotico R., RAVEL Study Group. Randomized study with the sirolimus-coated bx velocity balloon-expandable stent in the treatment of patients with de novo native coronary artery lesions. A randomized comparison of a sirolimus-eluting stent

- with a standard stent for coronary revascularization. // *N. Engl. J. Med.* – 2002. – Vol. 346(23). – P. 1773–1780.
18. Moses, J.W., Leon, M.B., Popma, J.J., Fitzgerald, P.J., Holmes, D.R., O'Shaughnessy, C., Caputo, R.P., Kereiakes, D.J., Williams, D.O., Teirstein, P.S., Jaeger, J.L., Kuntz, R.E., SIRIUS Investigators. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. // *N. Engl. J. Med.* – 2003. – Vol. 349(14) – P. 1315–1323.
  19. Naber, C.K., Urban, P., Ong, P.J. et al. Biolimus-A9 polymer-free coated stent in high bleeding risk patients with acute coronary syndrome% a Leaders Free ACS substudy. // *Eur. Heart J.* – 2017. – Vol. 38(13). – P. 961–969.
  20. Nikolsky, E., Lansky, A.J., Sudhir, K. et al. SPIRIT IV trial design: A large-scale randomized comparison of everolimus-eluting stents and paclitaxel-eluting stents in patients with coronary artery disease. // *Am. Heart J.* – 2009. – Vol. 158. – P. 520–526.
  21. Pandya, B., Gaddam, S., Raza, M. et al. Biodegradable polymer stents versus second generation drug eluting stents: A meta-analysis and systematic review of randomized controlled trials. // *World J. Cardiol.* – 2016. – Vol. 8. – P. 240–246.
  22. Puskas, J.D., Pawale, A., Sharma, S.K. Hybrid coronary revascularization. A new treatment paradigm for selected patients with multivessel coronary artery disease. // *JACC.* – 2014. – Vol. 7(10). – P. 1284–1286.
  23. Romaguera, R., Gomez-Hospital, J.A., Comez-Lara, J. et al. A randomized comparison of reservoir-based polymer-free amphimus-eluting stents with durable polymer in patients with diabetes mellitus. The RESERVOIR clinical trial. // *JACC.* – 2016. – Vol. 9(1). – P. 42–50.
  24. Serruys, P., AT, O., Piek, J.J., et al. A randomized comparison of a durable polymer Everolimus-eluting stent with a bare metal coronary stent: the SPIRIT first trial. // *Euro. Intervention.* – 2005. – Vol. 1. – P. 58–65.
  25. Serruys, P.W., Chevalier, B., Sotomi, Y. et al. Comparison of an everolimus-eluting bioresorbable scaffold with an everolimus-eluting metallic stent for the treatment of coronary artery stenosis (ABSORB II): a 3 year, randomised, controlled, single-blind, multicentre clinical trial. // *Lancet.* – 2016. – Vol. 388. – P. 2479–2491.
  26. Serruys, P.W., Morice, M.C., Kappetein, A.P., et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypass grafting for severe coronary artery disease. // *N. Engl. J. Med.* – 2009. – Vol 360. – P. 961–972.
  27. Serruys, P.W., Ruygrok, P.J.N., Pier, J.J., et al. A randomized comparison of an everolimus eluting coronary stent with a paclitaxel eluting coronary stent: the SPIRIT II trial. // *Euro Intervention.* – 2006. – Vol. 2. – P. 286–294.
  28. Stettler, C., Allemann, S., Wandel, S., Kastrati, A., Morice, M.C., Schomig, A., Pfisterer, M.E., Stone, G.W., Leon, M.B., de Lezo, J.S., Goy, J.J., Park, S.J., Sabate, M., Suttorp, M.J., Kelbaek, H., Spaulding, C., Menichelli, M., Vermeersch, P., Dirksen, M.T., Cervinka, P., De Carlo, M., Erglis, A., Chochi, T., Ortolani, P., Schalij, M.J., Diem, P., Meier, B., Windecker, S., Juni, P. Drug eluting and bare metal stents in people with and without diabetes: collaborative network meta-analysis. // *BMJ.* – 2008. – Vol. 337 – P. 1331.
  29. Stone, G.W., Sabik, J.F., Serruys, P.W., Simonton, C.A., Généreux, P., Puskas, J. et al. Everolimus-eluting stents or bypass surgery for left main coronary artery disease. // *N. Engl. J. Med.* – 2016. – Vol. 375(23). – P. 2223–2235.
  30. Stone, G.W., Midei, M., Newman W. et al. (SPIRIT III Investigators). Comparison of an everolimus-eluting stent and a paclitaxel-eluting stent in patients with coronary artery disease: a randomized trial. // *JAMA.* – 2008. – Vol. 299(16). – P. 1903–1913.
  31. Ung Kim, Chan-Hee Lee, Jung-Hwan Jo et al. A Prospective, Randomized Comparison of Promus Everolimus-Eluting and TAXUS Liberte Paclitaxel-Eluting Stent Systems in Patients with Coronary Artery Disease Eligible for Percutaneous Coronary Intervention: The PROMISE Study. // *J. Korean Med. Sci.* – Vol. 28(11). – P. 1609–1614.
  32. Zaher Fanari, Sandra A. Weiss, Wei Zhang, Seema S. Sonnad, William S. Weintraub. Short, Intermediate and long term outcomes of CABG vs. PCI with DES in Patients With Multivessel Coronary Artery Disease. Meta-Analysis of Six Randomized Controlled Trials. // *Eur. J. Cardiovasc. Med.* – 2014. – Vol. 3(1). – P. 382–389.