

Přehled prokinetik v České republice a jejich aktuální postavení v léčbě poruch motility gastrointestinálního traktu

Mgr. Veronika Piepenhagen

EUC Lékárna Praha – Plaňanská

Prokinetika jsou skupinou léčiv, které díky schopnosti stimulace hladké svaloviny zvyšují motilitu trávicího traktu, a to především v jeho proximální části. V současnosti se prokinetika využívají primárně pro léčbu funkční dyspepsie, ale uplatnění mohou nalézt i u jiných indikací. Pozitivního účinku na motilitu dosahují prostřednictvím mechanismů, které jsou v rámci skupiny prokinetik do značné míry heterogenní. Článek poskytuje čtenářům základní přehled informací vztahujícím se k jednotlivým prokinetikům aktuálně registrovaných na trhu v České republice, blíže popisuje jejich farmakologické účinky a diskutuje užití prokinetik v léčbě funkční dyspepsie a refluxní nemoci jícnu, což jsou nejčastější indikace k užití prokinetik v klinické praxi.

Klíčová slova: prokinetika, funkční dyspepsie, motilita gastrointestinálního traktu, itoprid, cinitaprid, metoklopramid.

Overview of prokinetics in the Czech Republic and their current status in the treatment of gastrointestinal motility disorders

Prokinetics are a group of drugs that, due to their ability to stimulate smooth muscle contraction, enhance the motility of the digestive tract, particularly in its proximal part. Currently, prokinetics are primarily used to treat functional dyspepsia, though they may also be prescribed for other indications. They exert their positive effects on motility through mechanisms that vary within this drug class. This article provides readers with a basic overview of the prokinetic agents currently registered on the market in the Czech Republic, describes their pharmacological effects in more detail, and discusses the use of prokinetics in the treatment of functional dyspepsia and gastroesophageal reflux disease, which are the most common indications for the use of prokinetics in clinical practice.

Key words: prokinetics, functional dyspepsia, gastrointestinal tract motility, itopride, cinitapride, metoclopramide.

Úvod

Prokinetika jsou skupinou léčiv, které díky schopnosti stimulace hladké svaloviny zvyšují motilitu trávicího traktu, a to především v jeho proximální části (1). V klinické praxi aktuálně používaná prokinetika jsou indikována nejčastěji k léčbě funkční dyspepsie (FD), nejlepší efekt lze očekávat zejména u podtypu postprandiální

plnosti (PDS, postprandial distress syndrome) (2). Vhodná mohou být v některých případech i jako doplňková léčba v kombinaci s jinými skupinami léčiv u onemocnění gastrointestinálního traktu (GIT), zejména jde o přidání prokinetik k inhibitorům protonové pumpy (PPI) u gastroesofageálního refluxu (GERD, gastroesophageal reflux disease) (1, 3).

DECLARATIONS:

Declaration of originality:

The manuscript is original and has not been published or submitted elsewhere.

Ethical principles compliance:

The authors attest that their study was approved by the local Ethical Committee and is in compliance with human studies and animal welfare regulations of the authors' institutions as well as with the World Medical Association Declaration of Helsinki on Ethical Principles for Medical Research Involving Human Subjects adopted by the 18th WMA General Assembly in Helsinki, Finland, in June 1964, with subsequent amendments, as well as with the ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals, updated in December 2018, including patient consent where appropriate.

Conflict of interest:

Not applicable.

Consent for publication:

Not applicable.

Cit. zkr: **Med. Praxi.** 2025;22(2):124-128

<https://doi.org/10.36290/med.2025.024>

Článek přijat redakcí: 11. 3. 2025

Článek přijat k tisku: 7. 4. 2025

Mgr. Veronika Piepenhagen

veronika.piepenhagen@euc.cz

Další využití nacházejí prokinetika u dalších patologických stavů, které jsou způsobeny změnou motility GIT. Jako příklad lze uvést obstrukci, dráždivý tračník, syndrom střevní pseudoobstrukce, gastroparézu, biliární dyskinezi a jiné chronické stavy provázené zvracením a nauzeou. Ovšem na většinu z těchto indikací působící prokinetika, př. prukaloprid či trimebutin nejsou v České republice v běžné praxi dostupná (1, 4).

Vzhledem k heterogenitě patofyziologických příčin onemocnění GIT je obtížné najít „ideální“ prokinetikum, které by mělo dostatečnou účinnost, bylo vhodné i pro kauzální léčbu a zároveň bezpečné pro dlouhodobé užívání (3).

Právě z důvodu nevyhovující bezpečnosti již v minulosti došlo ke stažení některých poměrně účinných prokinetik z celosvětového trhu (3). Jedná se především o látky cisaprid a tegaserod (oba serotoninergní agonisté), které způsobovaly závažné kardiovaskulární nežádoucí účinky (1, 3).

Tento článek se dále bude zabývat pouze prokinetiky aktuálně registrovanými na trhu v České republice, a to metoklopramid, cinitaprid a itoprid.

Prokinetika v České republice

Mezi aktuálně dostupná prokinetika na trhu v České republice patří itoprid, metoklopramid a nově také cinitaprid. Donedávna užívaným prokinetikem byl také domperidon, periferní D2 antagonist s indikacemi při nauce a zvracení. Pro závažné nežádoucí účinky, včetně arytmií a náhlých úmrtí, je stahován z trhu v EU (1, 3).

Metoklopramid

Metoklopramid je prokainamidový derivát, který stejně jako domperidon inhibuje D2 dopaminové receptory. Zároveň je inhibitor 5HT₃ serotoninových receptorů v mozku, D2 receptorů a muskarinových receptorů ve střevě. Na periferních 5HT₄ receptorech působí jako agonista. Metoklopramid je efektivní antiemetikum působící na spouštěcí zónu chemoreceptorů, ale slabší prokinetikum ve střevě. V současnosti nemáme dostatek relevantních studií, které by dokazovaly účinnost a bezpečnost u gastroparézy a jiných gastrointestinálních motilitních onemocnění

(13). Svého hlavního farmakologického účinku dosahuje metoklopramid prostřednictvím antagonistického působení na dopaminových receptorech, což je ale také hlavní příčinou jeho nežádoucích extrapyramidových účinků (přechází dobře přes hematoencefalickou bariéru) (1, 3, 13). Vzhledem k závažným neurologickým nežádoucím účinkům by, z rozhodnutí Evropské agentury pro léčivé přípravky (EMA), mělo být jeho užití omezeno na maximálně 5 dní a jen v indikaci léčby symptomatického zvracení a nauzey (pooperační, po chemoterapii atd.) (14). Při dlouhodobém užívání metoklopramidu se mohou objevit endokrinní poruchy v souvislosti s hyperprolaktinemií. Taktéž dochází k rychlému rozvoji tolerance, která se popisuje již po dvou týdnech terapie. Jako jediné prokinetikum jej lze aplikovat injekčně (1, 15). Z interakcí metoklopramidu lze zmínit snižování účinnosti léčby levodopou nebo dopaminergními agonisty u Parkinsonovy choroby, společně s alkoholem nebo látkami s tlumícím účinkem na CNS se zvyšuje sedativní efekt metoklopramidu a k potenciaci extrapyramidálních nežádoucích účinků dochází v kombinaci s neuroleptiky (15).

Cinitaprid

Jedná se o benzamid, který působí jako agonista serotoninových receptorů 5HT₄ a 5HT₁, antagonist 5HT₂ a D₂ dopaminových receptorů. Cinitaprid je neselektivní prokinetikum (14, 17). Podávání u zvířat prokázalo prokinetický účinek od dolního jícnového svěrače až k tlustému střevu. V humánní medicíně je indikován u dospělých pacientů k léčbě mírné až středně závažné dysmotilitní dyspepsie a jako adjuvantní léčba GERD v případech, kdy léčba PPI není dostačující, kdy snižuje počet a trvání refluxních epizod, a tím napomáhá zmírňovat symptomy tohoto onemocnění (12, 17).

Efektivitu cinitapridu v léčbě GERD dokládá randomizovaná studie z roku 1992, ve které byla hodnocena účinnost a bezpečnost cinitapridu oproti metoklopramidu a placebo na pacientech s GERD bez antisekreční terapie. Efektivita cinitapridu se ukázala vyšší než u metoklopramidu a placebo (14).

V letech 2010 až 2011 byla realizována randomizovaná, dvojité zaslepená, multicentric-

ká studie fáze III, která porovnávala účinnost a bezpečnost cinitapridu s domperidone po dobu 4 týdnů. Cinitaprid byl účinný, dobře tolerovaný a prokázal srovnatelnou efektivitu s domperidone v redukci postprandiálních symptomů, přičemž vykazoval lepší úlevu od dyspeptických obtíží. Studie rovněž potvrdila jeho schopnost zkrátit dobu vyprazdňování žaludku, zejména u pacientů s předčasnou sytostí, nadýmáním a říháním. Mezi limity studie hodnotící účinnost cinitapridu patří malý vzorek pacientů a nevalidovaný hodnotící dotazník. U několika pacientů také došlo k arytmiím, které však nebyly fatální a spontánně vymizely (17).

Přestože účinnost cinitapridu u FD byla ověřena klinickými studiemi, status léčby cinitapridem u FD ve srovnání s jinými prokinetiky zůstává nejasný, zejména s ohledem na velmi malý počet provedených studií (9). Například přímé porovnání cinitapridu a itopridu dle efektivy a bezpečnosti obou přípravků v léčbě FD není v současné době k dispozici (14).

Cinitaprid je rychle absorbován po perorálním podání (14) a podléhá významnému metabolismu při prvním průchodu jícnu (FPE, first pass efekt). Metabolizace v játrech probíhá především prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 a v menší míře také CYP2C8. Maximálních plazmatických hladin je dosaženo přibližně za dvě hodiny po podání (12).

Doporučené dávkování cinitapridu je 1 mg třikrát denně, přibližně 15 minut před jídlem. Přestože in vitro studie naznačují možnost prodloužení srdeční repolarizace tímto léčivem, výsledky in vivo studií provedených na zvířatech i lidech neprokázaly žádné významné změny v elektrokardiogramu (EKG), zejména na QT intervalu. Cinitaprid potencuje účinek fenothiazidů a dalších antidopaminergních léčiv působících na CNS. Naopak atropinová anticholinergika a opioidní analgetika mohou jeho účinek snižovat. Při současném podávání s alkoholem a jinými látkami s tlumivým účinkem na CNS dochází k zesílení sedativních účinků. Vzhledem k metabolizaci cinitapridu prostřednictvím izoenzymu CYP3A4 může při jeho současném podávání s inhibitory tohoto enzymu docházet k lékovým interakcím. Dle souhrnných údajů o přípravku (SmPC) má cinitaprid rovněž výrazný vliv na schopnost řízení motorových vozidel nebo obsluhu strojů, což

je třeba zohlednit při jeho preskripci a následně i edukaci pacienta (12).

Itoprid

Itoprid je benzamidový derivát (18). V České republice jde v současnosti o nejužívanější prokinetikum (1). Itoprid má duální mechanismus účinku specifický na horní část GIT – působí jako antagonist a dopaminových D2 receptorů a zároveň inhibuje acetylcholinesterázu. Standardní doporučená dávka pro dospělé je 50 mg třikrát denně přibližně 30 minut před jídlem (13, 19).

Itoprid se po perorálním podání téměř úplně absorbuje z GIT, přičemž jeho biologická dostupnost dosahuje přibližně 60 % v důsledku FPE. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo během 30 až 45 minut po podání dávky 50 mg. Itoprid se ve vysoké míře (až 96 %) váže na plazmatické bílkoviny, zejména albumin. Díky vysoké polaritě itoprid jen minimálně proniká přes HEB, což výrazně snižuje riziko závažných účinků na CNS, které jsou typické například pro metoklopramid. Metabolizován je primárně v játrech prostřednictvím flavin monooxygenázy, přičemž nebyl prokázán interakční potenciál itopridu na izoenzymu CYP 450. Udáváno je snížení účinku itopridu v kombinaci s anticholinergní působícími léčivy. K eliminaci dochází převážně renální exkrecí (19).

Dle údajů v SmPC je podávání itopridu omezeno na maximálně 8 týdnů, přesto však studie potvrzují jeho bezpečnost i při dlouhodobějším užívání. V tomto roce byl publikován článek shrnující informace ze dvou randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných studií, následovaných jednoletým otevřeným sledováním léčby itopridem. Odezva u pacientů na léčbu itopridem postupně rostla, přičemž více než 70 % pacientů hlásilo setrvalé zlepšení. Itoprid byl dobře tolerován, s vysokou compliance a bezpečnostním profilem odpovídajícím výsledkům z předchozích provedených studií. Nežádoucí účinky doprovázející terapii itopridem byly jen mírné, převážně gastrointestinální. Mezi limitace studií hodnotící účinnosti itopridu v klinické praxi však patří absence kontrolní větve a možné zkreslení náboru pacientů (18). Na dobrý bezpečnostní profil itopridu také ukazují postmarketingová data (13).

Itoprid se užívá k léčbě gastrointestinálních symptomů FD, které jsou důsledkem narušené gastrointestinální motility (19). Jak již bylo v textu uvedeno, aktualizované Doporučené postupy pro praktické lékaře věnující se problematice onemocnění GIT, studie i odborná literatura ukazují na účinnost itopridu i u pacientů s GERD při současném podávání s PPI. Díky kombinaci mechanismu účinků obou skupin léčiv dochází současně k redukci žaludeční kyselosti a zlepšení vyprazdňování žaludku, což přispívá k rychlejšímu ústupu symptomů a snížení rizika jejich opakovaného výskytu (19, 20).

Funkční dyspepsie

Jedná se o častou chronickou poruchu GIT bez přítomnosti organického onemocnění (1). Na základě převažujících obtíží můžeme odlišit dva základní fenotypy. Prvním z nich je výše zmiňovaný fenotyp PDS, který se projevuje časnou sytostí s dysmotilitou. Druhým fenotypem je epigastrická bolest (EPS – epigastric pain syndrome), u které převažuje pocit bolesti a pálení v epigastriu. Velmi často se lze setkat i s překryvem obou těchto fenotypů (2). Ke klasifikaci funkčních potíží GIT a ke globálnímu sjednocení se využívají Římská kritéria (poslední je IV. verze) (5).

FD je multifaktoriální porucha s nejasnou etiopatogenezi. Dříve se předpokládalo, že hlavní roli v jejím vzniku hraje zhoršená motilita, avšak terapeutické strategie zaměřené pouze na stimulaci motility mají své limity (3). Současné studie ukazují na komplexní etiologii zahrnující imunologické mechanismy, poruchy vyprazdňování a akomodace žaludku, infekci *H. pylori*, hypersenzitivitu k žaludeční kyselině, vlivy vnějšího prostředí či změnou reakci centrálního nervového systému (CNS) na bolest (4, 6). Nové přístupy v neurogastroenterologii, spíše než prokinetizaci, zdůrazňují enterickou neuromodulaci, což potvrzuje, že léčba by měla být individualizovaná a zaměřená na více patofyziologických mechanismů (3).

Na základě těchto poznatků momentálně neexistuje v léčbě funkční dyspepsie jednotný kauzální postup nebo léčivý přípravek, který by byl vždy dostatečně efektivní. Navíc i po vymizení příznaků se často se setkáváme s chronickým relabujícím průběhem. Základem terapie je zmírnění dominujících příznaků,

změna životního stylu a režimová opatření (2). Vzhledem k možnému psychologickému podkladu vzniku FD má také značný benefit u pacientů psychologická intervence (6).

Farmakologická léčba by měla být volena na základě charakteru obtíží pacienta (2, 7). Klíčová je správná diagnostika, která napomůže určit správný terapeutický přístup. U podtypu EPS se ukazuje jako účinnější antisekreční terapie, zatímco u PDS je vhodnější terapie prokinetiky. Antisekreční léčiva bývají u PDS méně účinná. V případech, kdy dochází k překryvu obou podtypů, je doporučena kombinace léčiv (2, 8).

Poruchy motility jsou u FD i nadále jedním z předpokládaných mechanismů jejího rozvoje a byla provedena řada studií, které zkoumaly účinky různých druhů prokinetik v léčbě FD (9). Například metaanalýza z roku 2019 ukázala statisticky významné snížení symptomů FD u pacientů léčených prokinetiky oproti placebo (16). Další, novější NMA z roku 2023 ukazuje také na účinnost prokinetik v léčbě FD, kdy veškerá hodnocená léčiva vykazovala lepší výsledky než placebo (9). Limitacemi těchto NMA však může být nedostatečný počet provedených studií, rozdílná metodika studií a lišící se definice míry účinnosti u každé skupiny prokinetik (9, 16).

Gastroezofageální reflux

U GERD dochází k nadměrnému návratu (refluxu) žaludečního obsahu do jícnu a výše (2). K typickým projevům onemocnění patří pyróza a regurgitace, ale mohou být přítomny i další obtíže, mimo jiné také extraezofageální projevy, které na první pohled nemusejí být s tímto onemocněním asociovány, př. chrapot, chronický kašel, halitóza či nepříjemný pocit přítomnosti cizího tělesa v krku (globus) (10).

První volbou v terapii GERD jsou PPI. Důležitou a nezastupitelnou roli v léčbě tohoto onemocnění hrají režimová a dietní opatření, která ale většinou sama o sobě pro eliminaci obtíží nestačí (10, 11). Dalšími možnostmi farmakoterapie jsou pak antacida, algináty, H₂ blokátory a prokinetika, v některých případech je zvoleno chirurgické řešení (2, 10).

Díky přesnějším současným metodám diagnostiky se ukazuje, že podíl poruchy evaku-

INZERCE

ace žaludku na GERD je mnohem nižší, než se dříve předpokládalo (1). Samotná prokinetika tedy u tohoto onemocnění zpravidla nemají dostatečný účinek, ale mohou být využívána jako doplňková terapie do kombinace s PPI, hlavně u těch stavů, kdy je předpokládán podíl poruch motility (2, 10). Dle několika studií a odborné literatury i dle Doporučených postupů pro praktické lékaře věnujících se problematice onemocnění GIT, může být do kombinace k PPI vhodný itoprid s převážným působením na zlepšení evakuace žaludku (2, 10, 11). Mezi terapeutické indikace nově registrovaného léčivého přípravku s účinnou látkou cinitaprid patří také adjuvantní terapie u pacientů s GERD v případě, že efekt PPI není dostatečně účinný (12).

Závěr

Vzhledem k velké heterogenitě patofyziologických příčin onemocnění GIT může být velmi obtížné najít vhodnou farmakoterapii, zejména u poruch funkční etiologie. Prokinetika i nadále zaujímají roli v léčbě funkčních onemocnění GIT, neboť zvyšují motilitu trávicího traktu, a tím příznivě působí na celkové symptomy dyspepsie, které významně ovlivňují kvalitu života pacientů. K dlouhodobému užívání jsou prokinetika doporučena v případě, že je při zhodnocení efektu terapie zaznamenán objektivní nebo subjektivní přínos léčby a pacient lék dobře toleruje.

V České republice v současnosti není mnoho registrovaných prokinetik. Metoklopramid by měl být užíván pouze v indikacích souvi-

sejících se symptomatickým zvracením a nevolností, a to maximálně po dobu 5 dnů, kvůli riziku závažných nežádoucích účinků spojených s dlouhodobým užíváním. Cinitaprid je novým prokinetikem na trhu a zatím u něj není mnoho provedených studií na porovnání účinnosti a bezpečnosti s jednotlivými prokinetiky, což aktuálně vylučuje možnost lépe zhodnotit jeho roli v léčbě gastrointestinálních poruch. Itoprid je v současné době nejužívanějším prokinetikem v klinické praxi v ČR vhodným i k dlouhodobé léčbě s dobrým bezpečnostním profilem a minimálním interakčním potenciálem. Jeho účinnost v léčbě gastrointestinálních poruch je podpořena nejen klinickými studiemi, ale i dlouhodobou terapeutickou zkušeností.

LITERATURA

1. Dolina J, Hep A, Kunovský L, et al. Prokinetika a jejich využití v gastroenterologii. Vnitr Lek. 2018;64(6):673-678.
2. Doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře. [Internet]. Praha: Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP; 2024. [cit. 28. 2. 2025]. Available from: <https://www.svl.cz/svl-docs/doporucene-postupy/57/dp-gastro-2024.pdf>.
3. Quigley EMM. Prokinetics in the Management of Functional Gastrointestinal Disorders. Curr Gastroenterol Rep. 2017 Sep 8;19(10):53.
4. Hep A, Dolina J. Prokinetika – jejich přínos v klinické praxi gastroenterologické. Vnitr Lek. 2011;57(9):693-696.
5. Lee K, Kwon CI, Yeniova AO, et al. Global prevalence of functional dyspepsia according to Rome criteria, 1990-2020: a systematic review and meta-analysis. Sci Rep. 2024 Feb 20;14(1):4172.
6. Liang L, Yu J, Xiao L, et al. Comparative Efficacy of Various Pharmacological Interventions in the Treatment of Functional Dyspepsia: A Network Meta-Analysis. Dig Dis Sci. 2022 Jan;67(1):187-207.
7. Štoviček J. Funkční dyspeptické poruchy: Funkční dyspepsie. Med. praxi. 2013;10(10):325-328.
8. Aktualizace gastroenterologického doporučeného postupu pro praktické lékaře. Medical Tribune [Internet]. 3. prosince 2024 [cit. 6. března 2025]. Available from: <https://www.tribune.cz/archiv/aktualizace-gastroenterologickeho-doporuceneho-postupu-pro-prakticke-lekare/>.

9. Qi Q, Wang N, Liu H, et al. Prokinetics for the treatment of functional dyspepsia: an updated systematic review and network meta-analysis. BMC Gastroenterol. 2023 Oct 31;23(1):370.
10. Mayerová E. Gastroezofageální reflux a refluxní choroba jícnu – současný stav problematiky. Med. praxi. 2021;18(4):256-260.
11. Kroupa R, Konečný Š, Dolina J. Current trends in the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Vnitr Lek. 2018;64(6):588-594.
12. Souhrn údajů o léčivém přípravku Gapulsid 1 mg tableta (Novatin Limited, Mosta) [Internet]. 16. října 2023 [cit. 4. 3. 2025]. Available from: <https://medately.co/cz/drugs/3Y-5pS01imSV6JARTo3xuPWk0S2x/gapulsid-1-mg-tableta>.
13. Bor S, Kalkan IH, Savarino E, et al. Prokinetics-safety and efficacy: The European Society of Neurogastroenterology and Motility/The American Neurogastroenterology and Motility Society expert review. Neurogastroenterol Motil. 2024 May;36(5):e14774.
14. Hrdlička L. Gapulsid® (cinitaprid) – jedinečné prokinetikum indikované pro léčbu horní funkční dyspepsie i gastroezofageálního refluxu. Gastroent Hepatol. 2024;78(4):343-344.
15. Souhrn údajů o léčivém přípravku Degan (Lek Pharmaceu-

- tics d.d., Ljubljana). [Internet]. 8. března 2023 [cit. 4. 3. 2025]. Available from: <https://medately.co/cz/drugs/Wb8cg7AeHU-KzUXkInJl3P6T3tvX/degan>.
16. Chaves J, Pita I, Libânio D, et al. Pharmacological Treatment of Functional Dyspepsia: An Old Story Revisited or a New Story to Be Told? A Clinical Review. GE Port J Gastroenterol. 2022 Nov 4;30(2):86-97.
17. Du Y, Su T, Song X, et al. Efficacy and safety of cinitapride in the treatment of mild to moderate postprandial distress syndrome-predominant functional dyspepsia. J Clin Gastroenterol. 2014 Apr;48(4):328-35.
18. Broeders B, Tack J, Talley NJ. Itopride in functional dyspepsia: open-label, 1-year treatment follow-up of two multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trials. Therap Adv Gastroenterol. 2025 Feb 20;18:17562848251321123.
19. Souhrn údajů o léčivém přípravku Itoprid PMCS 50 mg potahované tablety (PRO.MED.CS Praha, a. s.) [Internet]. 1. října 2023 [cit. 4. 3. 2025]. Available from: <https://medately.co/cz/drugs/2nFqGHgC05nnXG4UCkxhw8J0J6J/itoprid-pmcs-50-mg-potahovana-tableta>.
20. Wasko-Czopnik D, Wiatrak B. The efficacy and safety of itopride as an add-on therapy to a proton pump inhibitor in the treatment of gastroesophageal reflux disease. Prz Gastroenterol. 2024;19(1):60-66.